

Abordagem dos Cuidados de Saúde Primários no Diagnóstico Precoce do Carcinoma Prostático

Artigo de Revisão

Ricardo José Dinis de Sousa¹

Professor Doutor Hernâni Pombas Caniço²

Junho de 2016

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
ricardojdsousa@gmail.com

²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal - ACES Baixo Mondego, ARS Centro
hernanicanico@gmail.com

Índice

ÍNDICE	2
ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
RESUMO	7
ABSTRACT	8
PALAVRAS -CHAVE	9
KEYWORDS	9
INTRODUÇÃO	10
MATERIAIS E MÉTODOS	12
PRÓSTATA	13
CARCINOMA DA PRÓSTATA	15
PREVALÊNCIA, INCIDÊNCIA E MORTALIDADE	16
DIAGNÓSTICO PRECOCE	24
A. HISTÓRIA CLÍNICA	25
B. EXAME OBJETIVO	25
C. PSA	26
D. ECOGRAFIA TRANS-RECTAL	29
E. BIÓPSIA PROSTÁTICA	30
F. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	33
G. NOVOS MARCADORES	34
IMPACTO DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA MORTALIDADE	35
O DOENTE E A FAMÍLIA	41
PREVENÇÃO DO CAP EM ESTILOS DE VIDA	52
ALIMENTOS E NUTRIENTES	56
1. HIDRATOS DE CARBONO	56
2. PROTEÍNAS	57
2.1. PROTEÍNAS DE ORIGEM ANIMAL	58
2.2. PROTEÍNAS DE ORIGEM VEGETAL	60
3. GORDURAS	60
3.1. COLESTEROL	62

4. VITAMINAS E MINERAIS	63
4.1. VITAMINA A	63
4.2. VITAMINAS DO COMPLEXO B	64
4.3. VITAMINA C	64
4.4. VITAMINA D	65
4.5. VITAMINA E	65
4.6. VITAMINA K	66
4.7. CÁLCIO	66
4.8. SELÉNIO	67
5. FITOQUÍMICOS	67
5.1. CURCUMINA	67
5.2. SILIBININA	68
5.3. RESVERATROL	68
6. VEGETAIS	68
7. CHÁ VERDE	69
8. TOMATE E DERIVADOS	70
9. CAFÉ	71
EXERCÍCIO FÍSICO	79
CONCLUSÃO	81
BIBLIOGRAFIA	85

Índice de Tabelas, Gráficos e Figuras

<i>Figura 1- Mapa-mundo representativo da taxa de incidência de CaP in GLOBOCAN 2012 – IARC (OMS)⁽³⁾</i>	17
<i>Figura 2- Mapa-mundo representativo da taxa de mortalidade por CaP in GLOBOCAN 2012 – IARC (OMS)⁽³⁾</i>	17
<i>Figura 3 - Abordagem diagnóstica dos candidatos a diagnóstico precoce de CaP in Reis et al⁽⁴⁾</i>	26
<i>Figura 4 - Graus de diferenciação histológica da classificação de Gleason⁽⁴⁶⁾</i>	31
<i>Figura 5 - Relação entre rasteio, sobrediagnóstico, apresentação clínica e "Período de Janela". Adaptado de Etzioni et al (2013).⁽²⁶⁾</i>	42
<i>Gráfico 1- Evidência histológica aproximada de HBP em diferentes faixas etárias - adaptado de Robbins & Cotran⁽⁹⁾</i>	14
<i>Gráfico 2- Taxa de incidência e de mortalidade de CaP in GLOBOCAN 2012 – IARC (OMS)⁽³⁾</i>	18
<i>Gráfico 3- Causas de morte por cancro no ano de 2014, em Portugal, no sexo masculino in "Cancer Country Profiles, 2014" – OMS⁽¹²⁾</i>	19
<i>Gráfico 4 - Número de novos casos diagnosticados em 2014, em Portugal, no sexo masculino in "Cancer Country Profiles, 2014"- OMS⁽¹²⁾</i>	20
<i>Gráfico 5- Estimativa do número de novos casos de CaP, para Portugal, até 2035, com base nos registos de 2012, adaptado de GLOBOCAN 2012 - IARC (OMS)⁽³⁾</i>	20
<i>Gráfico 6 - Estimativa do número de mortes por CaP, para Portugal, até 2035, com base nos registos de 2012, adaptado de GLOBOCAN 2012 - IARC (OMS)⁽³⁾</i>	21
<i>Gráfico 7 - Prevalência histológica de CaP e relação exponencial com a idade dos indivíduos autopsiados adaptado de Reis et al.⁽⁴⁾</i>	22
<i>Gráfico 8 - Percentagem de complicações decorrentes do tratamento por Braquiterapia e Radioterapia Externa, adaptado de Chinn⁽⁴⁷⁾</i>	43
<i>Gráfico 9 - Percentagem de complicações decorrentes do tratamento por Crioterapia, adaptado de Chinn⁽⁴⁷⁾</i>	44
<i>Gráfico 10 - Percentagem de complicações decorrentes do tratamento por Prostatectomia Radical, adaptado de Chinn & Katz^(21,47)</i>	45
<i>Tabela 1- Sintomatologia do CaP (LUTS) in Urologia Fundamental na Prática Clínica⁽¹⁰⁾</i>	16
<i>Tabela 2 - Risco relativo de CaP e de CaP com Gleason ≥ 7 em doentes com PSA sérico ≤ 4 ng/ml in "Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2015"⁽¹⁹⁾</i>	28
<i>Tabela 3 - Percentagem de complicações da biópsia prostática in "Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2015"⁽¹⁹⁾</i>	31
<i>Tabela 4 - Relação entre volume tumoral, classificação de Gleason e percentagem de deteção de CaP por RMN-mp in "Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2015"⁽¹⁹⁾</i>	33
<i>Tabela 5 - Tabela resumo das principais características e resultados dos estudos publicados no que concerne ao rasteio de CaP, adaptado de Etzioni e Thompson⁽²³⁾</i>	40
<i>Tabela 6 - Perspetiva global das recomendações sobre Dieta, Atividade Física e a Prevenção do Cancro adaptado de Davies et al (2011)⁽³⁹⁾</i>	54
<i>Tabela 7 - Síntese da relação entre os diferentes nutrientes/alimentos e o risco e progressão do CaP, adaptado de Masko et al (2013) e Lin et al (2015)^(40,41)</i>	73

Lista de Abreviaturas

CaP - Adenocarcinoma da próstata;

HBP - Hiperplasia benigna da próstata;

LUTS - *lower urinary tract symptoms*

EUA - Estados Unidos da América

OMS - Organização Mundial de Saúde

PSA - *Prostatic Specific Antigen*

RMN-mp - Ressonância Magnética Nuclear Multi-paramétrica

PCA3 - *Prostate cancer antigen 3*

mRNA - ácido ribonucleico mensageiro

ERSPC - *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

PLCO - *Prostate, Lung, Colon and Ovarian*

EAU - *European Association of Urology*

Nº - Número

H - Homens

GC - Grupo de controlo

GR - Grupo de rastreio

DO - Dieta Ocidental

HC - Hidratos de carbono

PC - Peso corporal

IMC - Índice de massa corporal

AF - Atividade física

min - Minutos

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

PUFAs - Ácidos gordos polinsaturados

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

HDL - Lipoproteínas de elevada densidade

ADN - Ácido desoxirribonucleico

RC - Resultados contraditórios

RI - Resultados inconclusivos

NA - Não aplicável

PL - Produtos lácteos

ERC - Estudos controlados e randomizados

NC - Não consensual

dM - Dieta mediterrânea

DA - Dieta asiática

Resumo

O adenocarcinoma prostático (CaP) é uma das patologias com maior número de novos casos por ano, sendo uma das grandes problemáticas da sociedade atual. A presente dissertação visou realçar a importância dos cuidados de saúde primários na abordagem atempada da neoplasia prostática e a sua fulcral contribuição para a prevenção, diagnóstico e reencaminhamento precoce dos doentes. Os principais temas abordados foram: prevalência, incidência e mortalidade do CaP; meios complementares de diagnóstico; impacto do diagnóstico precoce na mortalidade; sobrediagnóstico e sobretratamento; o doente e a família; e prevenção do CaP em estilos de vida. Para a elaboração deste trabalho, realizou-se uma pesquisa de artigos publicados 1989 e 2015 nos idiomas “Português”; “Inglês”; e “Espanhol”. Foi possível concluir que o CaP representa, a nível europeu, cerca de 12% de todas as neoplasias. Prevê-se um aumento gradual da incidência e da mortalidade. Denotou-se a importância da história clínica, exame objetivo e doseamento de PSA no diagnóstico precoce desta neoplasia. Novos estudos estão a ser desenvolvidos no sentido de encontrar um marcador mais sensível e específico que o PSA. Constatou-se que o rastreio alargado não está recomendado por não ter impacto significativo sobre a mortalidade. O sobrediagnóstico e o sobretratamento são problemas principais dos meios de diagnóstico atuais. Os cuidados de saúde primários devem acompanhar o doente e o respetivo agregado, identificando os principais obstáculos e atuando atempadamente de modo a manter o bem-estar físico e mental de cada elemento, a par da saúde da família. A prevenção primária, através da intervenção no estilo de vida dos indivíduos, é essencial para a diminuição da incidência da neoplasia prostática. No entanto, mais estudos são necessários de modo a estabelecer uma relação exata entre a dieta, a prática de exercício físico e a diminuição do risco de CaP.

Abstract

The prostatic adenocarcinoma (CaP) is one of the diseases with the largest number of new cases per year, being one of the greatest problems of current society. This dissertation aimed to highlight the importance of primary health care in early approach of prostatic neoplasia. As well as its crucial contribution to prevention, diagnosis and early forwarding of the patients. The main topics considered were: prevalence, incidence and mortality of the CaP; complementary diagnostic exams; impact of early diagnosis in mortality; overdiagnosis and overtreatment; the patient and their family; and life-styles prevention of the CaP. For this work, it was done a search for articles published between 1989 and 2015. The used languages were "Portuguese"; "English"; and "Spanish". It was concluded that at European level the CaP represents about 12% of all tumours. It is predicted a gradual increase in incidence and mortality. It is highlighted the importance of clinical history, physical examination and determination of serum PSA levels in the early diagnosis of this cancer. New studies are being developed in order to find a marker more sensitive and specific than PSA. Mass screening is not recommended as it has no significant impact on mortality. The overdiagnosis and overtreatment are the two main issues of the current means of diagnosis. The primary health care must follow the patient and their family, in order to identify the main obstacles and act in time if necessary. So each element may maintain their physical and mental well-being. The primary prevention, through intervention in the individual's life styles, is essential to reduce the incidence of the prostatic cancer. However, more studies are needed in order to establish a clear relationship between diet, physical exercise and the reduction of CaP's risk.

Palavras-Chave

Carcinoma Prostático, Cuidados de Saúde Primários, Diagnóstico Precoce, PSA, Sobretratamento, Família, Estilos de Vida, Dieta, Exercício Físico.

Keywords

Prostatic Cancer, Primary Health Care, Early Diagnosis, PSA, Overtreatment, Family, Life Styles, Diet, Physical exercise.

Introdução

A patologia oncológica é reconhecida como uma das principais problemáticas globais. Estima-se que na Europa o adenocarcinoma prostático (CaP) represente cerca de 12% de todos os cancros, sendo a segunda causa de morte por patologia oncológica no sexo masculino, responsável por 1 em cada 10 mortes.⁽¹⁾ O CaP é a neoplasia maligna com maior número de novos casos nos homens portugueses, tendo causado 2% de todas as mortes em 2012.⁽²⁾

Com o avanço dos meios de diagnóstico precoce, o aumento efetivo do número de novos casos e o envelhecimento da população projeta-se uma tendência para o aumento da taxa de incidência do carcinoma prostático, tornando-o uma das mais prementes problemáticas em Saúde Pública.⁽¹⁾ De facto, prevê-se um aumento gradual do número de novos casos em Portugal, estimando-se que em 2035 existam mais 2905 casos relativamente aos 6622 verificados em 2012. A mortalidade acompanha também esta tendência, com mais 852 mortes em 2035 do que as registadas em 2012.⁽³⁾

No entanto, o rastreio do CaP e o diagnóstico precoce e consecutivo tratamento não se têm revelado promissores, tendo um impacto a longo prazo sobre a mortalidade ainda discutível.⁽⁴⁾ Atualmente, acredita-se que se se desenvolvesse uma campanha nacional de rastreio para esta patologia específica, a maioria dos carcinomas histologicamente diagnosticados não seriam clinicamente significativos, levando apenas a um sobretratamento e colocando enorme carga psicológica sobre o doente e família ou cuidadores. Por outro lado, o diagnóstico e tratamento precoce em indivíduos com CaP clinicamente significativo é visto como fulcral, repercutindo-se sobre a longevidade e a qualidade de vida destes doentes.⁽⁵⁾

Deste modo, a Medicina Geral e Familiar, com o seu contacto próximo com as pessoas e as famílias, tem a difícil função de destrinçar estas duas situações e investir na prevenção e no

diagnóstico e encaminhamento atempado e adequado dos tumores com repercussões clínicas relevantes.

Assim sendo, este trabalho, na modalidade de artigo de revisão, visa focar a abordagem dos cuidados de saúde primários no diagnóstico precoce e na prevenção do CaP. Deste modo, destaco como objetivos principais: 1) O valor e as limitações do exame físico e do doseamento do PSA e outros meios auxiliares de diagnóstico no despiste do CaP; 2) O impacto sobre a mortalidade; 3) O sobretratamento - impacto psicossocial no doente e na família; 4) A família e os cuidados institucionalizados como recursos terapêuticos e 5) A prevenção do CaP em estilos de vida.

Em suma, este artigo de revisão pretende compilar o conhecimento atualizado sobre esta temática, de modo a alertar a comunidade médica para uma das patologias oncológicas cada vez mais presente no quotidiano e nas famílias portuguesas.

Materiais e Métodos

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma pesquisa de artigos publicados em revistas das áreas de Medicina Geral e Familiar e Urologia, recorrendo à *PubMed*, *SciELO*, e *Web of Knowledge*. Para a pesquisa, os termos usados foram “Carcinoma da próstata”; e os termos relacionados “epidemiologia”; “valor/limitações do exame físico/doseamento do PSA”; “outros meios de diagnóstico”; “Diagnóstico precoce e impacto na mortalidade”; “O sobretratamento - impacto psicossocial no doente e na família”; “Família/cuidados institucionalizados como terapêutica”; “Estilos de vida”; “prevenção primária”; “doente crónico”.

Os artigos escolhidos têm datas de publicação entre 1989 e 2015, sendo restringidos aos seguintes idiomas: “Português”; “Espanhol”; e “Inglês”. Nas referências bibliográficas foi utilizado o sistema de citação de *Vancouver*.

Próstata

A próstata é uma glândula sexual acessória masculina responsável pela produção de secreções ricas em diversas substâncias, como o zinco e o ácido cítrico, essenciais para o bom funcionamento e sobrevivência dos espermatozoides. Produz cerca de 1/6 (0,5 ml) do sémen ejaculado, sendo o restante produzido pelas vesículas seminais (1,5 a 2 ml) e pelas glândulas de *Cowper* e de *Littre* (0,1 a 0,2 ml). Os espermatozoides representam menos de 1% do total do ejaculado. Está localizada na escavação pélvica, relaciona-se superiormente com a base da bexiga, posteriormente com as ampolas dos canais deferentes e com o recto, lateralmente com os músculos elevadores do ânus, anteriormente com o púbis e inferiormente com a musculatura do pavimento pélvico, rodeando, ainda, a porção prostática da uretra. A base da próstata está em continuidade com o colo vesical e o seu vértice assenta sob o diafragma urogenital. Está separada da sínfise púbica pelo espaço retropúbico e do recto pela fásia retrovesical.⁽⁶⁾

A próstata é irrigada pelos ramos prostáticos da artéria vesical inferior (artéria capsular e artéria uretral) que tem a sua origem na divisão anterior da artéria ilíaca interna. A drenagem venosa processa-se através do complexo venoso pélvico que recebe a veia dorsal profunda do pénis e ramos vesicais, confluindo posteriormente na veia ilíaca interna. Quanto à inervação, é proveniente do plexo pélvico, constituída por feixes parassimpáticos emergentes de S2-S4 e por feixes simpáticos com origem em L1-L2. As fibras parassimpáticas são responsáveis pela secreção glandular, enquanto as simpáticas promovem a contração das fibras musculares lisas presentes no estroma e na cápsula da próstata. Ambos os feixes chegam à glândula prostática pelos nervos cavernosos. A drenagem linfática é feita primariamente para os nódulos obturadores e ilíacos internos. Existe também drenagem linfática para os nódulos ilíacos externos, pré-sagrados e para-aórticos, embora em menor percentagem.⁽⁶⁾

Uma próstata normal mede cerca de 3 cm de comprimento, 4 cm de largura e 2 cm de profundidade, possuindo cerca de 20 gramas.⁽⁶⁾

Histologicamente é constituída por 70% de tecido glandular e por 30% de estroma fibromuscular. Pode ser dividida em 3 zonas: uma zona periférica que corresponde a 70% do volume no adulto; uma zona central que representa 25%; uma pequena zona de transição que corresponde apenas a 5% do volume total de tecido glandular prostático.^(7,8)

Clinicamente, a próstata é dividida em dois lobos laterais, separados por um sulco central, que é palpável ao toque rectal. Possui ainda um lobo médio, que se pode insinuar para o interior da bexiga em homens de idade avançada.⁽⁶⁾

As alterações à normal conformação prostática são frequentes. Autópsias realizadas em homens na oitava década de vida revelaram sinais de hiperplasia em mais de 90% e alterações malignas em mais de 70% dos casos.⁽⁸⁾

Uma das alterações benignas mais frequentes é a hiperplasia benigna da próstata (HBP), que ocorre devido a uma proliferação nodular desregulada na zona de transição.^(6,8,9) É uma patologia frequentemente encontrada nos indivíduos com idade superior a 50 anos (Gráfico 1), não sendo considerada uma lesão pré-maligna.⁽⁹⁾

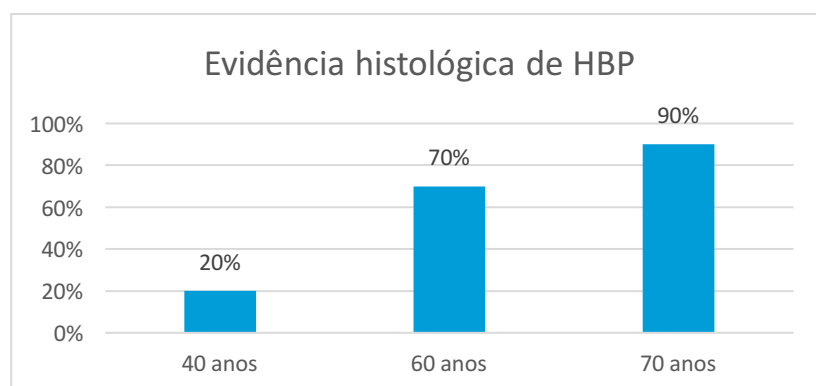


Gráfico 1- Evidência histológica aproximada de HBP em diferentes faixas etárias - adaptado de Robbins & Cotran⁽⁹⁾

Carcinoma da Próstata

Os tumores prostáticos são na sua maioria adenocarcinomas. Outros tumores, como sarcomas ou tumores neuroendócrinos, representam menos de 1% de todos os tumores encontrados neste órgão.⁽¹⁰⁾ O adenocarcinoma da próstata (CaP) surge em 70% dos casos na zona periférica da glândula, em cerca de 20% na zona de transição e em 1-5% na zona central.^(6,7)

Na história natural do CaP, desde o aparecimento das primeiras lesões pré-neoplásicas até à lesão localmente avançada (confinada à próstata) e às lesões metastáticas (que podem despoletar sintomatologia e, em última instância, levar à morte), podem decorrer várias décadas. De facto, muitos homens com CaP ativo não possuem qualquer sintomatologia, pelo que o aparecimento de sintomas muitas vezes é sugestivo de doença localmente avançada ou até mesmo metastática. Os sintomas obstrutivos e irritativos do trato urinário inferior, bem como os pós-miccionais (*LUTS - lower urinary tract symptoms*) - Tabela 1, podem resultar do crescimento local do tumor para a uretra, colo vesical ou por extensão direta ao trígono vesical. Ocasionalmente, o CaP pode causar hematúria, hematospermia e, embora mais raramente, disfunção erétil.

As lesões metastáticas tendem a ser, na sua maioria, lesões ósseas osteoblásticas, muitas vezes localizadas na coluna vertebral, que condicionam dor e compressão medular. Podem despoletar parestesias, diminuição da força muscular nos membros inferiores e, ainda, incontinência urinária e/ou fecal. Numa pequena percentagem dos casos, uma das primeiras manifestações do CaP cursa com lesão renal aguda pós-renal, com conseqüente retenção azotada, por obstrução uretral, ou até, ainda que raramente, por obstrução uretérica bilateral.^(6,8,10)

Tabela 1- Sintomatologia do CaP (LUTS) in Urologia Fundamental na Prática Clínica⁽¹⁰⁾

Sintomas obstrutivos	Sintomas irritativos	Sintomas pós-miccionais
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminuição da força e calibre do jato urinário; ➤ Atraso no início da micção; ➤ Micção prolongada; ➤ Jato interrompido; ➤ Necessidade de contração abdominal para urinar; ➤ Retenção urinária; ➤ Incontinência; 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Imperiosidade miccional; ➤ Polaquiúria; ➤ Noctúria; ➤ Incontinência associada à imperiosidade; ➤ Dor suprapúbica / hipogástrica; 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sensação de esvaziamento vesical incompleto; ➤ Gotejo terminal;

Prevalência, Incidência e Mortalidade

O CaP é uma das patologias oncológicas mais frequentes em todo o mundo, sendo o cancro mais diagnosticado em homens nos Estados Unidos da América (EUA), com cerca de 233,000 novos casos em 2014, o que corresponde a 27% de todos os cancros diagnosticados. Quanto à mortalidade é o segundo mais letal, com 10% de todas as mortes oncológicas, o que corresponde a cerca de 29,480 indivíduos falecidos devido a esta patologia só nos EUA, nesse mesmo ano.⁽¹¹⁾ Atualmente, um recém-nascido do sexo masculino apresenta uma probabilidade de 13 a 14% de vir a desenvolver este tumor e uma probabilidade de 3% de falecer deste cancro.⁽¹⁰⁾

Globalmente, as taxas de incidência e de mortalidade, devido a esta neoplasia, variam consideravelmente, não se denotando clara diferença entre os países considerados "desenvolvidos" e os ditos "em desenvolvimento". Da interpretação das Figuras 1 e 2 e do Gráfico 2, destaca-se a maior taxa de incidência de CaP na Austrália e Nova Zelândia e maior taxa de mortalidade na região das Caraíbas.

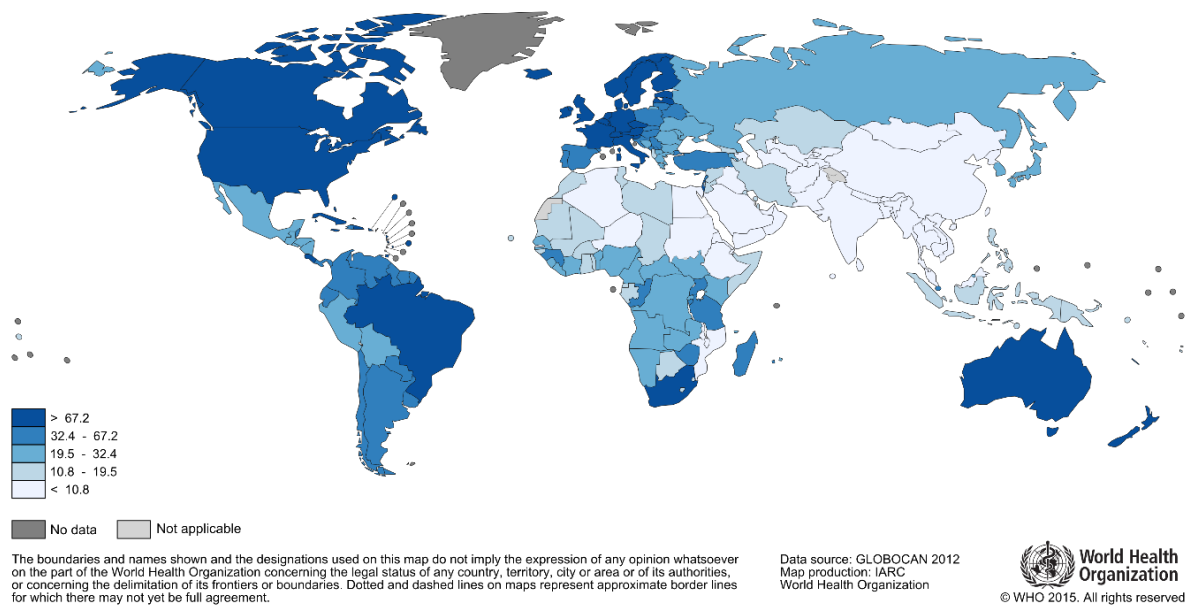


Figura 1- Mapa-mundo representativo da taxa de incidência de CaP in GLOBOCAN 2012 – IARC (OMS)⁽³⁾

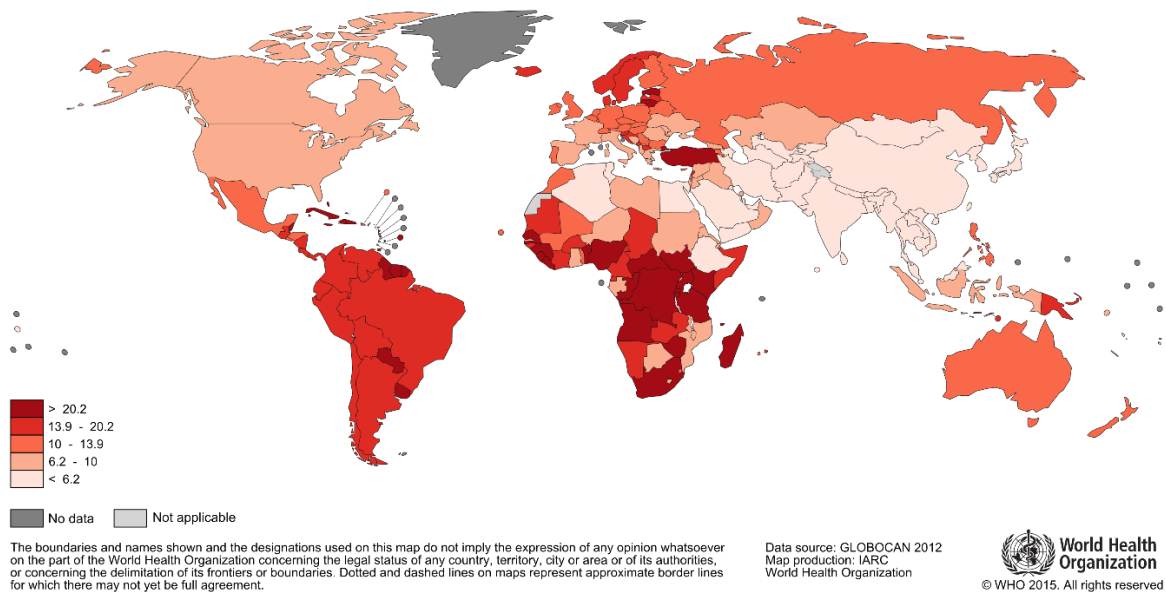


Figura 2- Mapa-mundo representativo da taxa de mortalidade por CaP in GLOBOCAN 2012 – IARC (OMS)⁽³⁾

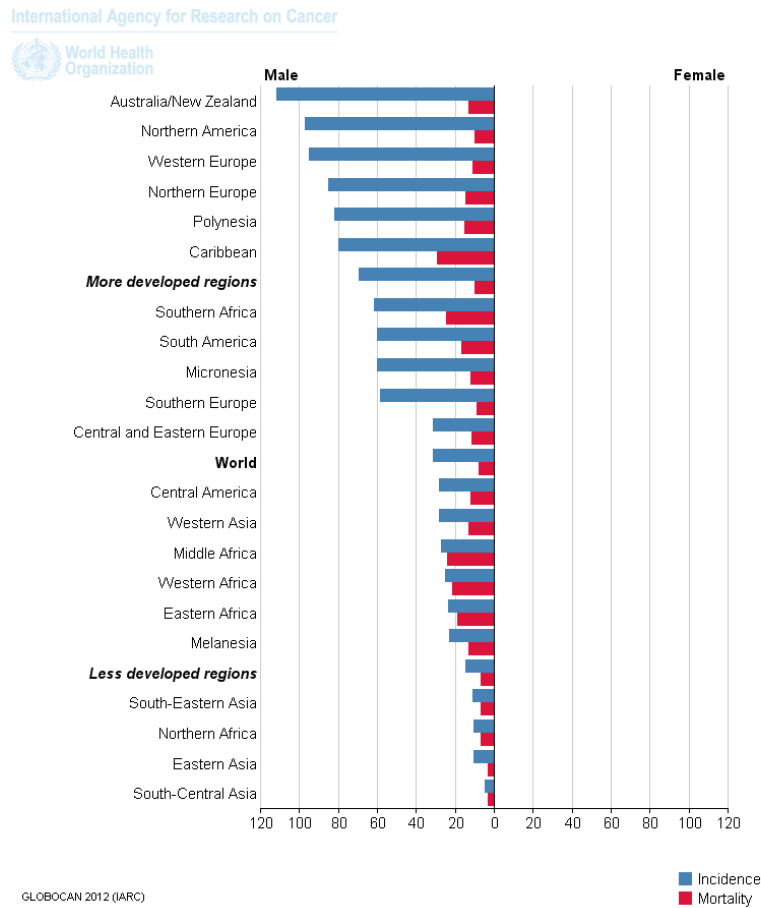


Gráfico 2- Taxa de incidência e de mortalidade de CaP in GLOBOCAN 2012 – IARC (OMS)⁽³⁾

Estima-se que na Europa o CaP represente cerca de 12% de todos os cancros, sendo a segunda causa de morte por patologia oncológica no sexo masculino, responsável por 1 em cada 10 mortes. Alguns estudos europeus afirmam que a prevalência de CaP, em todas as idades, ronda os 2 casos por 1000 indivíduos. O projeto “EUROPREVAL” de 2002 realizou uma análise comparativa da prevalência de vários tipos de cancro, em Espanha, Itália e França, sendo que relativamente ao CaP, foram registados, respetivamente, valores de prevalência de 1,58, 2,09 e 2,89 por 1000 homens, o que corrobora os estudos anteriores.⁽¹⁾

De acordo com o perfil estatístico de Portugal de 2012 da Organização Mundial de Saúde (OMS), o CaP é responsável por 2% de todas as mortes, sendo a nona causa de morte no nosso país.⁽²⁾ Considerando apenas o sexo masculino e segundo o “Cancer Country Profiles, 2014”

da OMS, é a terceira causa de morte por patologia oncológica (Gráfico 3), sendo o tumor maligno com maior número de novos casos diagnosticados nesse mesmo ano (Gráfico 4).⁽¹²⁾

Segundo a OMS, existe uma tendência progressiva para o aumento da incidência desta patologia, explicada pela interligação de vários factos, tais como:

1. Evolução dos meios de diagnóstico;
2. Envelhecimento da população;
3. Aumento efetivo do número de novos casos.⁽¹⁾

Portugal não foge a esta tendência, com um aumento gradual do número de novos casos até 2035, tendo uma previsão estimada de mais 2905 novos casos que em 2012 (Gráfico 5). A mortalidade acompanha também esta tendência, com mais 852 mortes em 2035 do que as registadas em 2012 (Gráfico 6).⁽³⁾

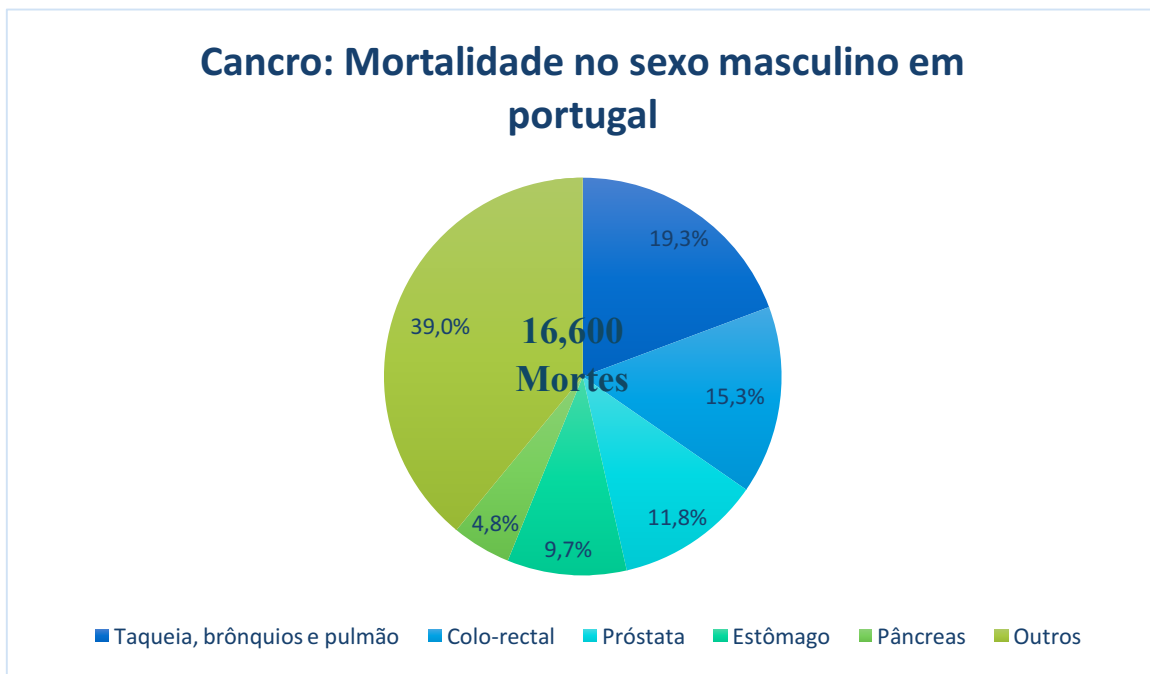


Gráfico 3- Causas de morte por cancro no ano de 2014, em Portugal, no sexo masculino in "Cancer Country Profiles, 2014" – OMS⁽¹²⁾

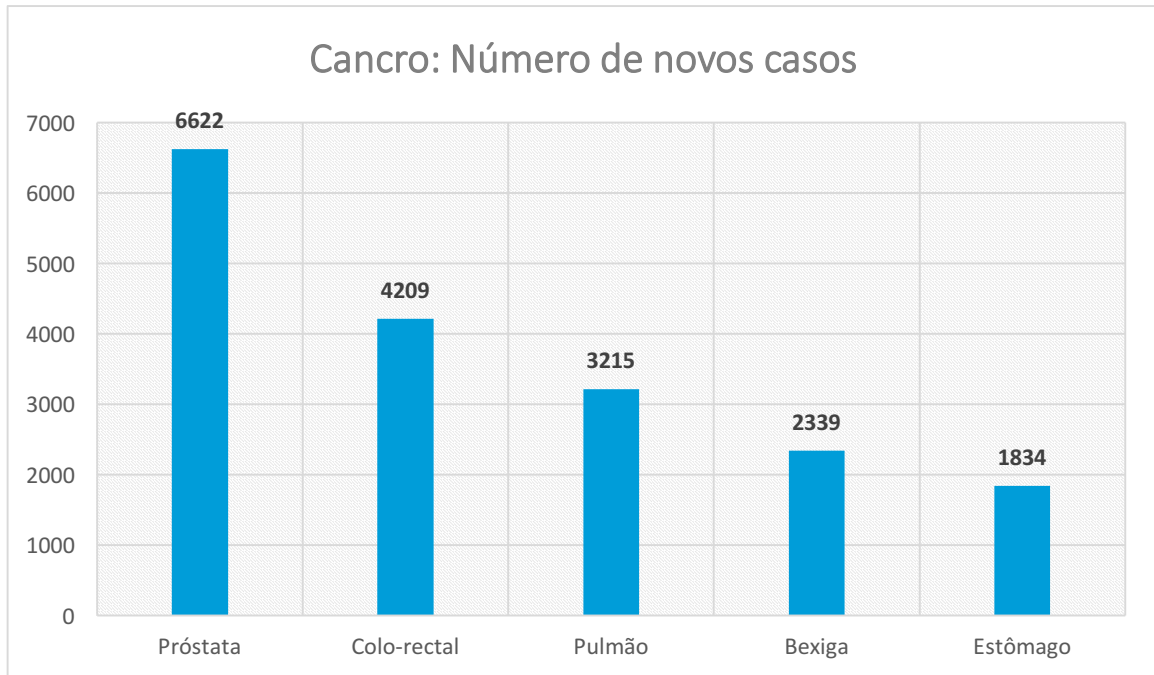


Gráfico 4 - Número de novos casos diagnosticados em 2014, em Portugal, no sexo masculino in "Cancer Country Profiles, 2014"- OMS⁽¹²⁾

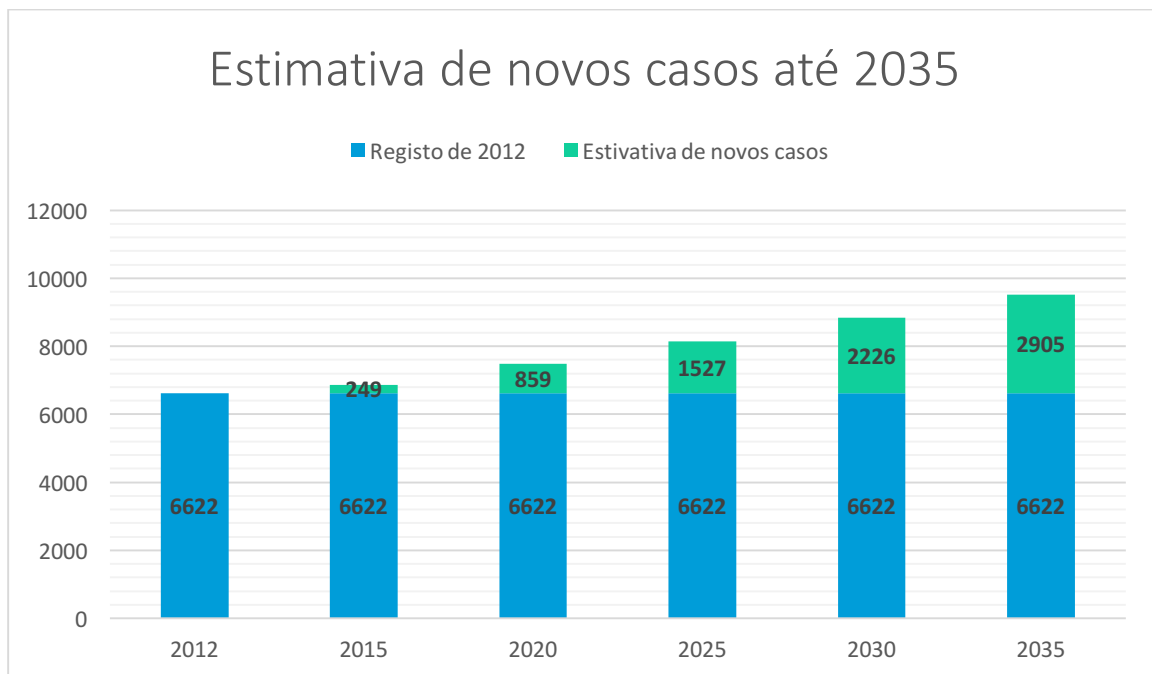


Gráfico 5- Estimativa do número de novos casos de CaP, para Portugal, até 2035, com base nos registos de 2012, adaptado de GLOBOCAN 2012 - IARC (OMS)⁽³⁾

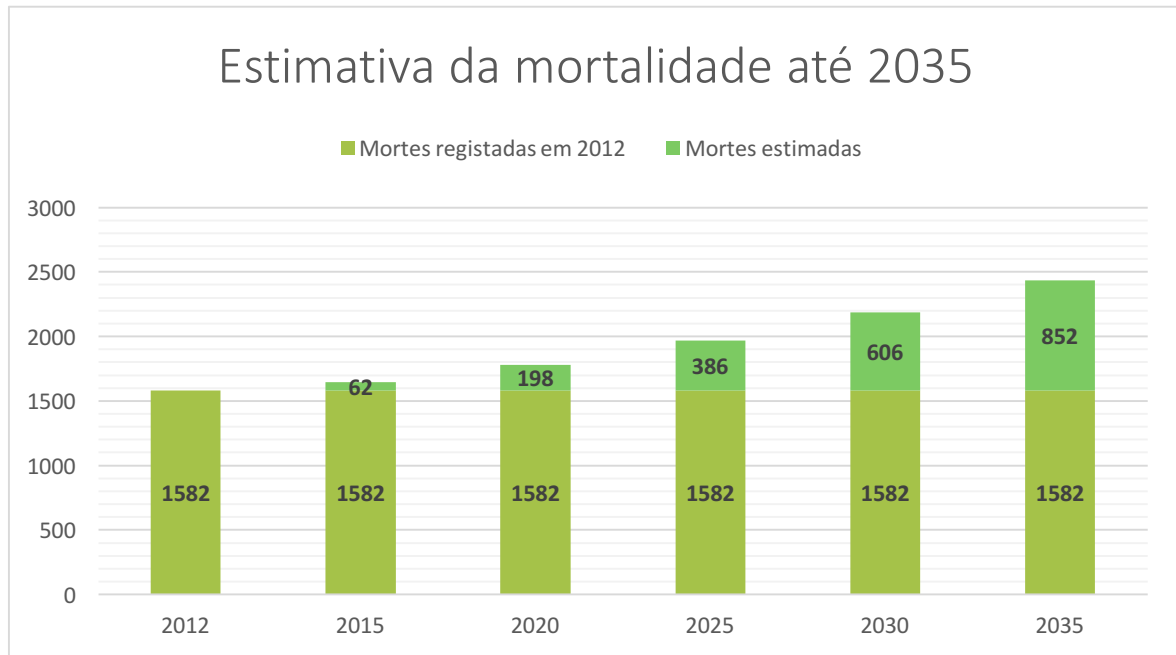


Gráfico 6 - Estimativa do número de mortes por CaP, para Portugal, até 2035, com base nos registos de 2012, adaptado de GLOBOCAN 2012 - IARC (OMS)⁽³⁾

O CaP é considerado uma doença associada a faixas etárias mais avançadas, com idade média de diagnóstico aos 67 anos, sendo raramente diagnosticado antes dos 55 anos.⁽¹³⁾ De facto, a idade avançada corresponde a um fator de risco comprovado para o desenvolvimento de alterações prostáticas, entre elas o CaP.^(14,15) Como observado no Gráfico 7, estudos efetuados em autópsias de indivíduos falecidos por uma qualquer causa, comprovaram que a prevalência histológica de CaP aumenta de forma exponencial com a idade. Estas prevalências histológicas são relativamente uniformes tanto entre raças como entre as diferentes regiões do globo, o que contraria a incidência clínica. É de salientar que a prevalência histológica e incidental desta patologia é muito superior à prevalência clínica. Assim, é muito frequente a ocorrência de CaP não clinicamente significativo, que varia de forma exponencial com a idade.⁽⁴⁾

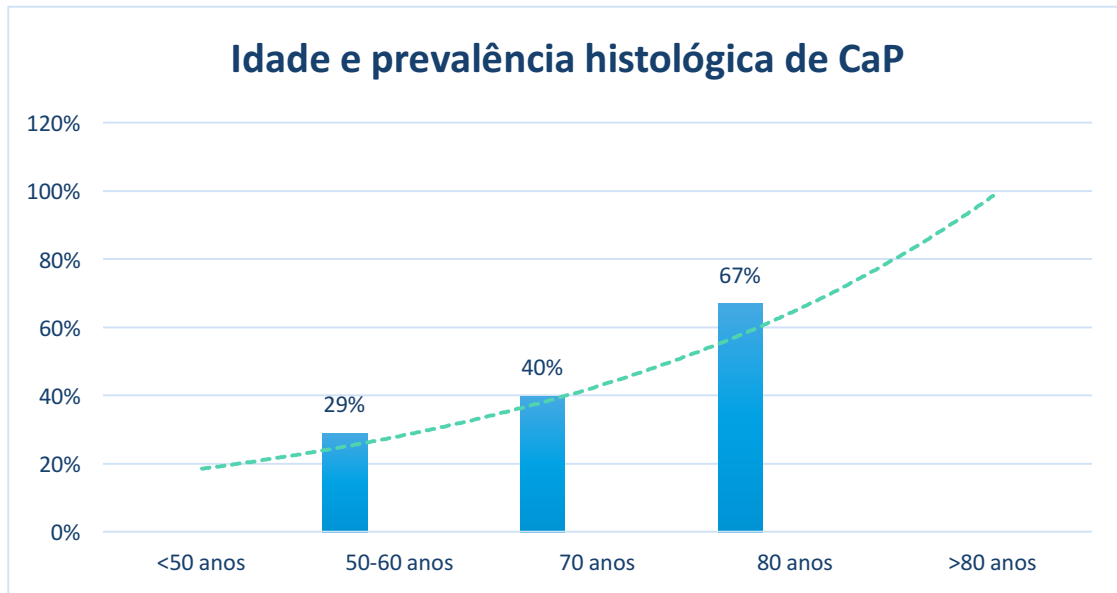


Gráfico 7 - Prevalência histológica de CaP e relação exponencial com a idade dos indivíduos autopsiados adaptado de Reis et al.⁽⁴⁾

A literatura é consensual ao afirmar que as diferenças raciais podem predispor certos indivíduos para o desenvolvimento de CaP. Estudos desenvolvidos por Rebbeck *et al* (2014) verificaram que cerca de 50% dos asiáticos têm um tumor prostático latente aos 90 anos. Esta prevalência (50%) é atingida aos 80 anos quando estamos perante uma população caucasiana e aos 60 anos na africana. Assim, conclui-se que os descendentes de populações africanas têm maior risco de desenvolver CaP do que os descendentes caucasianos ou asiáticos. Efetivamente os indivíduos asiáticos têm a menor prevalência desta patologia. Apesar de ser infrequente que indivíduos com idade inferior a 40 anos tenham CaP, cerca de 37% dos indivíduos descendentes de africanos têm CaP latente. Por outro lado, nos descendentes de asiáticos e caucasianos tal facto só se constata em cerca de 4 e 9% dos indivíduos, respetivamente.⁽¹⁵⁾

Além da elevada prevalência e incidência verificada em descendentes africanos, existem também relatos em que estes homens têm, ao diagnóstico, um estadio avançado de doença e maior taxa de mortalidade. Vários fatores intrínsecos e extrínsecos têm surgido como explicação para estas disparidades raciais. Biologia tumoral, acesso a cuidados de saúde,

programas de rastreio, tratamento recebido e respetiva resposta são apenas alguns exemplos. Conquanto, Graham-Steed *et al* (2013) após desenvolverem um estudo de coorte com 1270 indivíduos, seguidos durante 11 a 16 anos, concluíram que a mortalidade e o prognóstico são similares entre a raça branca e negra, quando ambas têm acesso aos mesmos cuidados de saúde. Logo, podemos afirmar que as diferenças raciais encontradas nestes dois parâmetros são reduzidas, ou até mesmo eliminadas, quando todos têm acesso aos mesmos cuidados de saúde e às mesmas oportunidades de tratamento.⁽¹⁶⁾

Diagnóstico Precoce

O diagnóstico precoce preconiza a deteção e tratamento do CaP a tempo de diminuir a sua mortalidade. Está intimamente relacionado com os programas de rastreio, que têm como finalidade detetar formas precoces de CaP em indivíduos assintomáticos ou com sintomas ligeiros. O principal objetivo do rastreio é a melhoria do prognóstico da doença, através da sua deteção pré-clínica. Deste modo, é possível instituir, mais precocemente, terapêuticas que conduzam à cura, reduzindo assim a morbi-mortalidade associada a este tumor.⁽¹⁷⁾ Segundo a OMS, um programa de rastreio nacional maciço é útil se e só se a doença constituir um problema de saúde pública e puder ser detetada por um método diagnóstico eficaz e aceitável para os indivíduos em causa. Adicionalmente, o rastreio deverá ser financeiramente concretizável e favorável, devendo de igual modo existir um tratamento eficaz e disponível, com impacto favorável no prognóstico.

É indiscutível que o CaP constitui um problema de saúde pública, no entanto, ainda é controverso o real efeito, a longo prazo, do tratamento sobre a mortalidade específica causada por este tumor. É do mesmo modo claro que o diagnóstico obriga à realização de exames não confortáveis para o doente e, por vezes, não livres de complicações.⁽⁴⁾

Assim, o médico de Medicina Geral e Familiar torna-se o pilar do diagnóstico precoce. É ele quem melhor prescreve os meios auxiliares de diagnóstico, de modo a efetuar um rastreio adaptado a cada indivíduo, baseado numa história clínica cuidada e exame físico minucioso. Dada a proximidade dos centros de saúde às famílias, estes são, geralmente, o primeiro recurso destes doentes, sendo que cabe ao médico assistente decidir quais os candidatos que beneficiarão do diagnóstico precoce e reencaminhar, para áreas de outra especialidade, os indivíduos com suspeita de CaP.

A. HISTÓRIA CLÍNICA

O primeiro passo no diagnóstico precoce de um CaP é a recolha cuidada da história clínica, como observado na figura 3. Alguns dos aspetos que o clínico deve ter em conta, aquando da aquisição da história clínica do homem em causa, são: idade, raça, expectativa de vida, história familiar de CaP, sintomatologia (Tabela 1), entre outros fatores de risco e comorbilidades que possam influenciar/modificar o diagnóstico e o tratamento subsequente.

B. EXAME OBJETIVO

De seguida, é essencial realizar um exame objetivo cuidado, com especial enfoque no toque rectal. Este é um exame fulcral, de fácil execução, que implica um desconforto mínimo para o doente. Além de permitir uma boa avaliação do tamanho, configuração e consistência prostática, permite também detetar, num grande número de casos, tumores em fase relativamente precoce. Tal facto acontece, uma vez que a maioria dos adenocarcinomas têm a sua origem na zona periférica da próstata (zona mais próxima da parede rectal).⁽⁴⁾ Os CaP são, à palpação, classicamente descritos como formações nodulares irregulares, de consistência pétreas, aderentes aos planos profundos.^(8,18) Apesar da sua importância, isoladamente o toque rectal apresenta uma baixa sensibilidade⁽¹⁸⁾, detetando formações com volume $\geq 0,2\text{ml}$ e conduzindo ao diagnóstico de apenas 18% dos casos.⁽¹⁹⁾

Além de permitir ter uma ideia global da glândula, o toque rectal permite melhor interpretação do passo subsequente, a determinação dos valores de *Prostatic Specific Antigen* (PSA), nomeadamente pela identificação de hiperplasias muito volumosas ou por sinais sugestivos de prostatite, fatores que poderão influenciar a elevação deste marcador. Por todas estas razões, o toque rectal deve ser combinado com a determinação dos valores de PSA, visto que a combinação destes dois métodos é mais sensível no diagnóstico precoce de CaP, do que cada

um isoladamente.⁽⁴⁾ No entanto, alterações ao toque rectal sugestivas de neoplasia prostática são indicação para biópsia, visto estarem associadas a maior risco de elevado grau na classificação de *Gleason*.^(18,19)

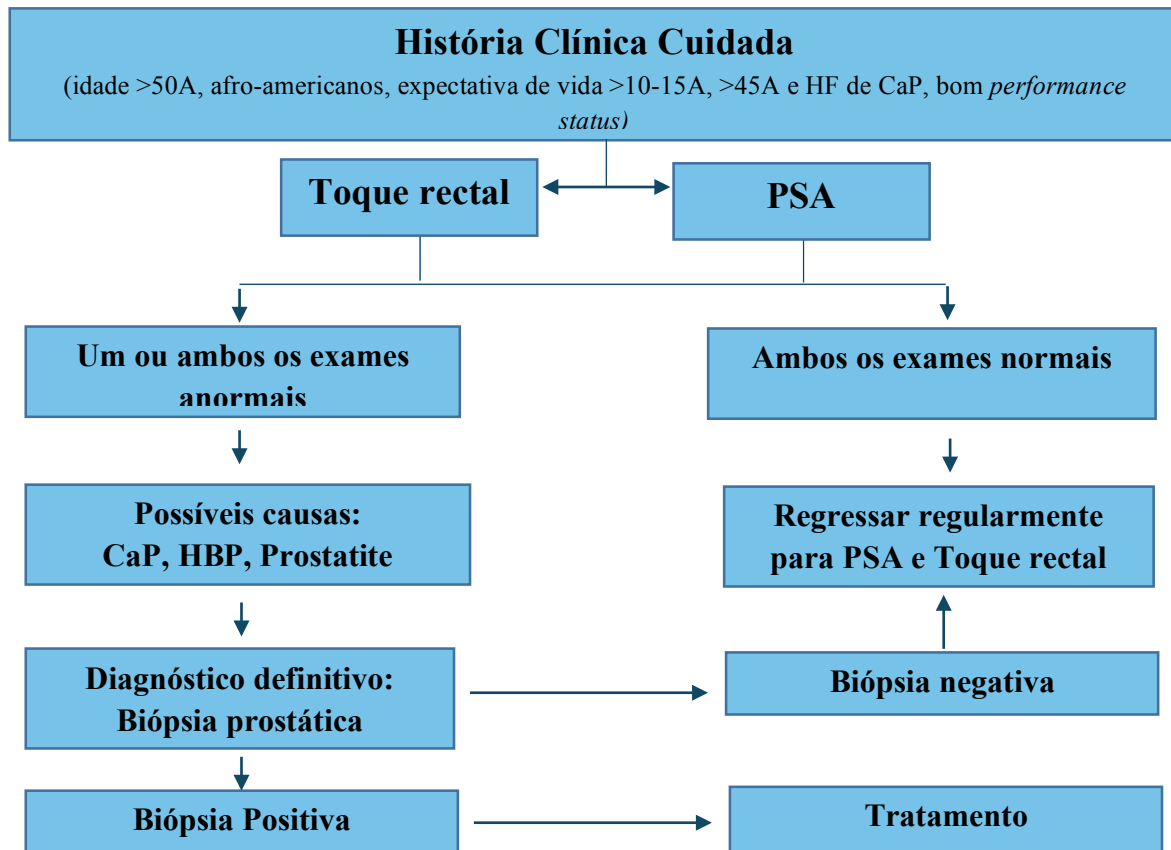


Figura 3 - Abordagem diagnóstica dos candidatos a diagnóstico precoce de CaP in Reis *et al*⁽⁴⁾

C. PSA

Como observado na figura 3, e como já referido, uma das abordagens iniciais no diagnóstico precoce do CaP passa pela determinação dos níveis séricos de PSA. Este é uma glicoproteína, sintetizada primariamente pelas células secretoras da próstata e pelo revestimento epitelial das glândulas periuretrais. É, assim, um marcador biológico altamente específico de órgão, o que não significa que seja específico de CaP, como muitas vezes é referido pela população leiga.⁽⁴⁾ O PSA é normalmente secretado no sêmen ou excretado na urina, estando presente no sangue em níveis muito reduzidos.⁽¹⁷⁾

A concentração plasmática de PSA varia de acordo com inúmeros fatores. É consensual que o tamanho prostático aumenta com a idade e, conseqüentemente, também os níveis séricos de PSA. Outras ocorrências como HBP, prostatite, manipulação prostática vigorosa, cistoscopia, biópsia prostática, exercício físico intenso e CaP levam também a um aumento dos níveis deste antigénio. Por outro lado, estudos recentes comprovaram que a influência do toque rectal e da ejaculação nos níveis séricos de PSA é pouco significativa ou até mesmo desprezível, ao contrário do que era referido anteriormente na literatura. Assim, conclui-se que um valor alterado de PSA apenas pode suscitar suspeita de patologia prostática, não conseguindo explicitar qual. É um excelente marcador de órgão mas não da patologia específica.

Apesar disso, está comprovado que o valor plasmático de PSA é, por ml de tecido, cerca de dez vezes superior no CaP (3,5 ng/ml) do que em patologias como a HBP (0,3 ng/ml). Considerando o CaP, o PSA real de que dispomos está muito distante do PSA utópico em que acima de determinado *cut-off* estaríamos perante uma patologia maligna e abaixo deste teríamos apenas situações benignas.^(4,17) Vários estudos apontam uma sensibilidade de 70% para o doseamento do PSA total.⁽²⁰⁾ O valor geralmente aceite para o limite da normalidade do PSA total é de 4 ng/ml. Contudo, inúmeros estudos demonstraram que este *cut-off* é demasiado alto para o diagnóstico de alguns tumores, especialmente aqueles com maior probabilidade de cura, com tamanho muito reduzido, que têm sido detetados em indivíduos jovens com níveis de PSA inferiores a 4 ng/ml. De facto, de acordo com Simmons *et al*, até 23% dos doentes com CaP têm níveis de PSA séricos de 4ng/ml ou inferiores, sendo diagnosticados devido a alterações detetadas ao toque rectal.⁽¹⁸⁾ Na tabela 2 está representado o risco relativo de CaP e de Gleason ≥ 7 para níveis séricos de PSA ≤ 4 ng/ml.

Tabela 2 - Risco relativo de CaP e de CaP com Gleason ≥ 7 em doentes com PSA sérico ≤ 4 ng/ml in "Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2015"⁽¹⁹⁾

Níveis séricos de PSA (ng/ml)	Risco de CaP (%)	Risco de Gleason ≥ 7 (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

Por outro lado, considerar um *cut-off* inferior não parece aumentar significativamente a deteção precoce de tumores de pequenas dimensões, levando sim ao sobrediagnóstico e sobretratamento de alterações não clinicamente significativas.^(4,17)

O elevado número de falsos positivos e a baixa especificidade são também problemáticas inerentes a este teste, evidenciando a importância da interpretação dos níveis séricos de PSA, com a clínica, exame físico e outros meios complementares de diagnóstico.^(4,17)

Têm sido desenvolvidos várias estratégias para aumentar a especificidade do teste de PSA, na tentativa de diminuir o elevado número de falsos positivos. Um destes exemplos é a velocidade do PSA, que tem em conta a alteração dos níveis séricos de PSA total ao longo do tempo. Pensa-se que os casos de CaP apresentariam um aumento significativamente mais rápido nos níveis de PSA ($> 0,75$ ng/ml/ano), quando comparados com situações benignas como a HBP. Outro método é o PSA ajustado à idade, que se baseia no aumento deste marcador com a faixa etária. Segundo esta estratégia poderíamos utilizar um *cut-off* mais baixo para homens mais jovens e outro mais elevado para indivíduos mais velhos. A densidade de PSA é um quociente entre os níveis de PSA e o volume prostático. Valores inferiores a 0,12 ng/ml estão, na maioria dos casos, associados a patologias benignas, enquanto quocientes superiores são usualmente de origem tumoral. Todas estas técnicas, e ainda o PSA *doubling time*, são ferramentas prognósticas fulcrais, que permitem prever a severidade e o comportamento da doença, todavia são infrequentemente utilizadas como métodos de rastreio e de diagnóstico precoce.

Um dos métodos que constituiu avanço mais significativo na tentativa de aumentar o desempenho dos testes do PSA foi o cálculo da percentagem de PSA livre no plasma, ao invés da medição isolada do PSA total classicamente utilizado. O PSA está presente no plasma sob duas formas, uma complexada com as proteínas α 1-antiquimiotripsina e α 2-macroglobulina e sob a forma livre, não ligada a qualquer proteína. O antigénio produzido pelo CaP complexa mais avidamente com as proteínas plasmáticas, resultando numa percentagem menor de PSA livre. Em homens com um PSA suspeito, a percentagem de antigénio livre permite prever se a elevação do PSA total se refere a uma patologia benigna ou a uma neoplasia. Efetivamente, quanto mais baixa for a percentagem de marcador livre, maior é a probabilidade da elevação de PSA total decorrer de um CaP, e não de HBP. A utilização deste teste evita a realização de biópsia num número significativo de doentes, sem aparente perda de sensibilidade na deteção das neoplasias. A sensibilidade do PSA livre <15% para detetar CaP é de aproximadamente 85%, estando a sua utilização como método de rastreio sob estudo.^(4,17,18)

D. ECOGRAFIA TRANS-RECTAL

Caso seja detetada uma alteração suspeita ao toque rectal e/ou uma anomalia nos valores séricos de PSA, está indicada a realização de uma biópsia da lesão suspeita, guiada por ecografia prostática trans-rectal. No passado, a ecografia prostática era utilizada como meio de rastreio de CaP. No entanto, investigações mais recentes demonstraram que apenas 15-20% dos nódulos hipoecogénicos, localizados na zona periférica da glândula, classicamente associados a CaP, eram efetivamente neoplasias.⁽¹⁸⁾ Na verdade, alguns estudos apontam que cerca de 40% dos CaP diagnosticados são isoecogénicos. Devido à sua baixa sensibilidade e especificidade, a ecografia trans-rectal não é, atualmente, uma ferramenta de rastreio ou de diagnóstico.⁽⁴⁾ Tem sim, por outro lado, um importante papel no auxílio à biópsia prostática. Novas modalidades

ecográficas têm surgido, tais como a ecografia com elastografia, com realce de contraste e a computadorizada (Histoscanning™), estando, neste momento, sob investigação.⁽¹⁹⁾

E. BIÓPSIA PROSTÁTICA

A confirmação da existência efetiva de um CaP é efetuada histologicamente, através de amostras recolhidas por biópsia prostática guiada por ecografia trans-rectal. Para além do diagnóstico definitivo, a biópsia permite ainda avaliar o potencial de agressividade biológica do tumor, quer pelo grau de diferenciação histológica quer pela presença/ausência de permeação neural e/ou vascular. Em alguns casos, possibilita ainda documentar uma extensão extra-capsular do tumor. A percentagem de cilindros com tumor e, em cada cilindro, a percentagem de neoplasia, permite ter uma ideia relativa do volume tumoral.⁽⁴⁾

De primordial importância na definição da agressividade tumoral, com o consequente impacto sob a abordagem terapêutica, é a classificação do grau de diferenciação histológica da amostra de tumor, obtida por biópsia. Para tal, utiliza-se normalmente a classificação de *Gleason*, que reflete o somatório de duas pontuações, cada uma delas de 1 a 5, correspondentes aos dois tipos histológicos preponderantes. Para cada parcela, 1 corresponde ao maior grau de diferenciação e 5 ao menor grau de diferenciação, como observado na figura 1. Esta classificação poderá então variar entre 2 e 10, estando usualmente expressos ambos os componentes, o primário e o secundário (por exemplo: 4+3=7). Quanto maior a soma dos dois componentes, mais indiferenciado e agressivo será o CaP.^(4,18)

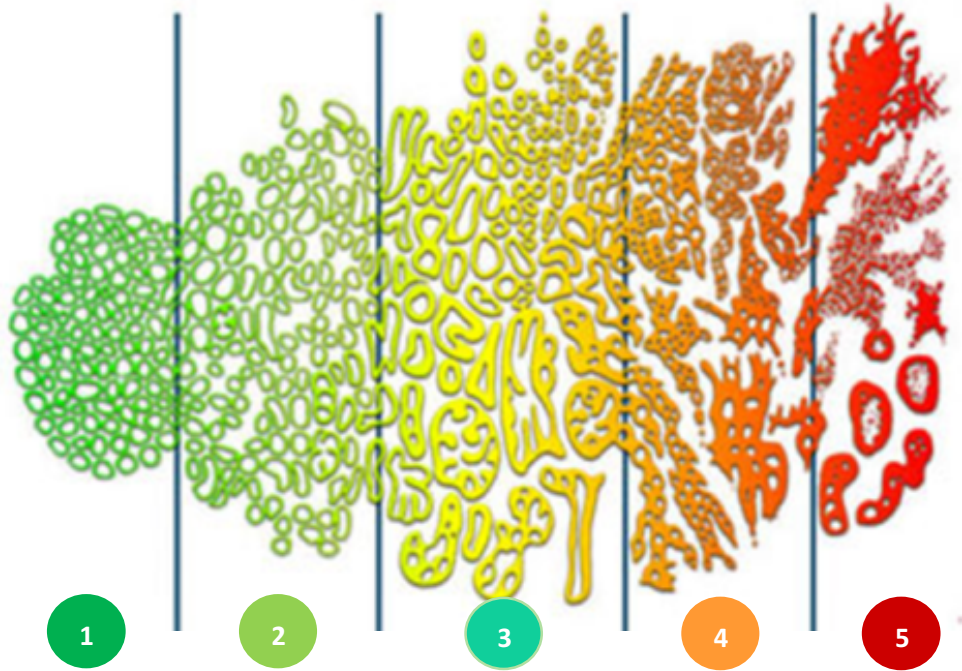


Figura 4 - Graus de diferenciação histológica da classificação de Gleason⁽⁴⁶⁾

Como quase todos os meios complementares de diagnóstico, a biópsia prostática também acarreta certos riscos (tabela 3).⁽¹⁹⁾ Por isso, cada caso deve ser cuidadosamente analisado, ponderando os benefícios e os riscos da realização deste exame. Sempre que os riscos sejam superiores aos benefícios, esta não deve ser efetuada.⁽²¹⁾

Tabela 3 - Percentagem de complicações da biópsia prostática in "Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2015"⁽¹⁹⁾

Complicações	Doentes afetados (%)
Hematoespermia	37,4
Hematúria > 1 dia	14,5
Rectorragias < 2 dias	2,2
Prostatite	1,0
Febre > 38,5°C	0,8
Epididimite	0,7
Rectorragias > 2 dias +/- intervenção cirúrgica	0,7
Retenção urinária	0,2
Outras complicações com hospitalização	0,3

Os doentes submetidos a biópsia prostática devem ser previamente informados das possíveis complicações deste procedimento, aquando da aquisição do consentimento informado. De igual modo, devem também ser alertados no sentido de recorrer ao serviço de urgências caso surja dificuldade miccional ou sinais e/ou sintomas sugestivo de sépsis, como febre alta e calafrios. No caso específico da hematospermia, o doente deve ser tranquilizado no sentido em que a sua persistência é usual e não significativa, uma vez que as vesículas seminais não esvaziam totalmente em cada ejaculação. A hematúria é, frequentemente, ligeira a moderada e com resolução espontânea. No entanto, em alguns casos, pode ser mais intensa, com formação de coágulos e eventual obstrução da drenagem vesical, requerendo atitudes terapêuticas, como a algaliação ou a lavagem vesical. De modo a diminuir as complicações hemorrágicas é importante suspender qualquer fármaco antiagregante ou anticoagulante cerca de 7 a 10 dias antes da biópsia.⁽⁴⁾ Atualmente, também é preconizada a administração oral ou intravenosa de um antibiótico profilático, normalmente pertencente ao grupo das quinolonas.⁽¹⁹⁾

Apesar da sua elevada especificidade e sensibilidade, a biópsia protática não diagnostica cerca de 30% dos tumores de pequeno volume. Muitas destas neoplasias não são clinicamente significativas, contudo cerca de 20% dos tumores não diagnosticados podem ser de alto grau, devendo por isso ser identificados. Assim, a biópsia prostática deverá de ser repetida um ano após o primeiro resultado negativo, em homens com valores persistentemente elevados de PSA ou com um aumento constante dos valores séricos deste.⁽¹⁸⁾ Além das duas razões anteriores, deve-se considerar a repetição da biópsia prostática após a obtenção de uma biópsia negativa, caso:

- Alteração suspeita ao toque rectal (risco de tumor maligno de 5-30%);
- Evidência histológica de proliferação de pequenos ácinos atípicos na primeira biópsia (risco de tumor maligno de 40%);

- Evidência histológica de extensa neoplasia intraepitelial de alto grau na primeira biópsia (risco de tumor maligno de ~30%);
- Evidência histológica de algumas glândulas atípicas adjacentes a uma neoplasia intraepitelial de alto grau na primeira biópsia (risco de tumor maligno de ~50%);

F. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Outros métodos de imagem, para além da ecografia trans-rectal, são também utilizados como meio complementar de diagnóstico. Um desses exemplos é a Ressonância Magnética Nuclear Multi-paramétrica (RMN-mp) que tem uma elevada sensibilidade na deteção de CaP com uma classificação de Gleason ≥ 7 , como observado na tabela 4. A RMN-mp possibilita ainda a deteção de tumores da porção anterior da próstata, não diagnosticados por biópsias sucessivas. Estudos revelam que em 265 homens que foram submetidos a biópsia prostática guiada por RMN-mp, 41% das amostras foram positivas, sendo que 87% destas continham CaP clinicamente significativos. Apesar disto, só há indicação para biópsia guiada por RMN-mp quando existe elevada suspeita clínica de CaP após várias biópsias persistentemente negativas.⁽¹⁹⁾

Tabela 4 - Relação entre volume tumoral, classificação de Gleason e percentagem de deteção de CaP por RMN-mp in "Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2015"⁽¹⁹⁾

Classificação de Gleason	Volume tumoral (ml)		
	<0,5	0,5-2	>2
6	21-29%	43-54%	67-75%
7	63%	82-88%	97%
>7	80%	93%	100%

G. NOVOS MARCADORES

Investigações recentes têm sido desenvolvidas no sentido de encontrar um novo marcador para o CaP. Um desses exemplos é o *Prostate cancer antigen 3* (PCA3), que é um biomarcador da porção não codificante do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), específico da próstata, detetado no sedimento urinário. Este sedimento é obtido após três ciclos de massagem prostática, através do toque rectal. Atualmente, o teste de urina para a deteção do PCA3, *Progensis*[®], já é comercializado na Europa. Este biomarcador tem taxas de deteção de CaP superiores ao PSA total e ao PSA livre em homens com elevados níveis séricos de PSA. Os níveis de PCA3 aumentam com o volume do CaP, no entanto ainda não é consensual se está diretamente correlacionado com a agressividade do tumor e com a classificação de *Gleason*.^(19,22) A utilização do teste *Progensis*[®] está recomendada em doentes com biópsias prévias negativas. Dado o seu elevado valor preditivo negativo, pode ser utilizado para confirmar que efetivamente estes homens não têm CaP, evitando serem submetidos a sucessivas biópsias prostáticas. Apesar de tudo, este é um teste extremamente dispendioso, sendo raramente utilizado na prática clínica.⁽²¹⁾

Impacto do diagnóstico precoce na mortalidade

Alguns dos principais objetivos do exame de rastreio para o CaP prendem-se com a redução da mortalidade específica e global e a melhoria da qualidade de vida futura, através da prevenção da doença localmente avançada ou metastática.⁽¹⁴⁾

Idealmente, um teste de rastreio de base populacional seria aplicado a todo e qualquer homem, com o objetivo de diagnosticar, curar e conseqüentemente aumentar a longevidade e qualidade de vida dos indivíduos, antes do aparecimento de qualquer sintomatologia. Para tal, seria necessário encontrar um marcador específico para o CaP agressivo com elevada sensibilidade e especificidade, baixo custo e que fosse facilmente aplicável a toda a população masculina. Atualmente, tal biomarcador ainda não foi descoberto.

Na verdade, nos dias de hoje, o marcador mais utilizado, como já referido, é o PSA, que não se aproxima dos objetivos utópicos descritos anteriormente, não diferenciando os tumores agressivos dos indolentes.

Vários estudos randomizados de base populacional têm sido desenvolvidos na Europa e nos EUA, com o objetivo de verificar se o rastreio populacional e diagnóstico precoce, utilizando doseamentos de PSA e toque retal, têm um impacto significativo na mortalidade por CaP, que justifique a sua aplicação em larga escala. Todos estes estudos englobaram dois grupos de indivíduos, um de controlo, que efetuava o rastreio dito oportunístico, de acordo com as normas locais, e um de rastreio efetivo, que realizava exames de rastreio seriados. A Tabela 5 resume as principais características e resultados de algumas destas investigações.

Um desses estudos foi o *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), aplicado em vários países europeus, envolvendo cerca de 182 160 homens,

com idades compreendidas entre os 55 e os 74 anos, com o maior grupo na Finlândia e o menor em Espanha. Possuiu um grupo principal constituído por 162 388 homens com idades entre os 55 e os 69 anos. O rastreio teve lugar a cada 4 anos na maioria dos centros, à exceção do centro de *Göteborg*, na Suécia, no qual ocorria com uma periodicidade de 2 anos. Os critérios para biópsia variavam ligeiramente entre os diferentes centros de estudo, no entanto tais disparidades não se revelaram significativas ao ponto de influenciar as conclusões obtidas no estudo. A maioria dos centros utilizou um *cut-off* de PSA de 3 ng/ml, enquanto a Finlândia utilizou um *cut-off* superior, de 4 ng/ml. Verificou-se excelente adesão ao rastreio por parte dos participantes, com cerca de 86% a cumprirem as recomendações pré/pós biópsia.^(14,23)

Após uma média de 11 anos de *follow-up*, a redução do risco relativo de morte por CaP foi de 21% no grupo intervencionado. Dado que cerca de 5 homens em cada 1000 faleceram no grupo de controlo devido a este tumor, durante o período de *follow-up*, esta redução relativa da mortalidade traduziu-se em cerca de 1 vida salva em cada 1000 indivíduos rastreados. É de salientar ainda que a redução do risco relativo de morte por CaP foi significativa apenas para os homens com idades compreendidas entre os 65 e os 69 anos. Não foi demonstrada qualquer evidência em que rastrear homens com idade \geq 70 anos tivesse um impacto favorável sobre a qualidade de vida ou longevidade destes indivíduos. Existiu, por outro lado, evidência que os benefícios do rastreio só são evidentes após vários anos de *follow-up*, nomeadamente entre 10 a 11 anos.^(14,23)

Além desta expressiva redução na mortalidade, foi também demonstrado que: o diagnóstico precoce de CaP foi significativamente superior no grupo rastreado; o CaP localizado, de baixo grau, foi também mais diagnosticado no grupo intervencionado; e a

porção de homens com CaP localmente avançado ou com *Gleason* 8-10 foi substancialmente inferior neste grupo.

Por outro lado, concluiu-se que o número de indivíduos que seria necessário rastrear e diagnosticar para prevenir a morte por CaP eram 1055 e 37, respetivamente. O sobrediagnóstico é por isso elevado, quando comparado o grupo de rastreio ao grupo de controlo. Como é possível interpretar pelos dados anteriores, seria necessário rastrear e diagnosticar grande número de homens por cada vida salva. Os custos de tal processo, para além das consequências e dos danos causados aos homens sobrediagnosticados, tornam o resultado obtido pelo estudo da ERSPC pouco significativo.^(14,23)

A investigação desenvolvida em *Göteborg*, um dos ramos da ERSPC, culminou em conclusões similares às anteriormente apresentadas, apesar do tempo de *follow-up* ter sido maior (14 anos), a idade média do grupo em estudo inferior (56 anos) e a periodicidade de rastreio mais intensa (2-2 anos, com níveis de PSA inferiores).⁽¹⁴⁾

Assim, com os estudos da ERSPC e de *Göteborg*, conclui-se que a implementação de programas de rastreio, com o objetivo de reduzir a mortalidade por CaP, deve ser cuidadosamente balanceada com os inúmeros riscos decorrentes do diagnóstico precoce, como o sobrediagnóstico, sobretratamento e as possíveis complicações decorrentes da biópsia e do tratamento. O rastreio e diagnóstico precoce devem, por isso, ser aplicados em homens com fatores de risco relevantes que predisponham ao aparecimento de neoplasias prostáticas, clinicamente significativas, e com impacto real sobre a qualidade de vida e a longevidade desses indivíduos.^(14,23)

O segundo grande estudo randomizado, de crucial importância para a comunidade científica, foi desenvolvido nos EUA, com início em 1993.⁽²⁴⁾ O estudo de rastreio de cancro *Prostate, Lung, Colon and Ovarian (PLCO)*⁽²⁴⁾ incluiu 76 693 homens, com idades

entre os 55 e os 74 anos, divididos de forma arbitrária num grupo de rastreio e outro de controlo. Ao primeiro grupo foi realizado doseamento anual de PSA durante 6 anos e toque rectal durante os primeiros 4. Ao grupo de controlo foi executado o rastreio oportunístico localmente definido.⁽²³⁾

Os resultados após 13 anos de *follow-up* demonstraram claramente que não existe nenhum benefício, relativo ou absoluto, em rastrear toda a população masculina com doseamentos anuais de PSA. Não foi demonstrada qualquer diferença estatística significativa na mortalidade devido a CaP entre ambos os grupos, sendo que a incidência cumulativa de mortes por esta neoplasia foi até ligeiramente (mas não significativamente) superior no grupo de rastreio, quando comparado com o controlo.

De facto, na sua recente recomendação contra o rastreio populacional anual com PSA, a *United States Preventive Services Task Force* afirmou que o benefício absoluto do diagnóstico precoce, em larga escala, varia entre 0 e 1 vidas salvas por 1000 homens rastreados durante 8 a 10 anos, tendo sido o valor mínimo (0) baseado no estudo PLCO e o máximo (1) no ERSPC. É de realçar que este estudo não pretendeu comparar a aplicação ou não do rastreio, mas sim um rastreio anual *versus* um dito oportunístico, adaptado aos grupos de risco.⁽²³⁾

Desta forma, de acordo com ambos os estudos, concluiu-se que o rastreio alargado a toda a população não tem um impacto significativo sobre a mortalidade por CaP, não justificando assim a sua implementação em larga escala. Para tal acontecer, seria necessário encontrar um biomarcador que possibilitasse a deteção das formas neoplásicas agressivas, com repercussões efetivas sobre a vida dos indivíduos. Assim poderíamos evitar o sobrediagnóstico e o sobretratamento causado pelo doseamento excessivo de PSA, e portanto alargar o rastreio a todos os indivíduos.⁽²⁵⁾

Atualmente, as *guidelines* da *European Association of Urology* (EAU) recomendam o diagnóstico precoce, com doseamento de PSA e toque rectal, apenas a homens devidamente informados, com bom estado físico, com uma expectativa de vida superior a 10-15 anos e pertencentes a um dos seguintes grupos de risco:

- Idade superior a 50 anos;
- Idade superior a 45 anos e história familiar de CaP;
- Afro-americanos;
- Níveis de PSA > 1 ng/ml aos 40 anos de idade;
- Níveis de PSA > 2 ng/ml aos 60 anos de idade;

Este rastreio deve ser repetido a cada 2 anos em indivíduos com alto risco inicial, e retardado até 8 anos nos homens de baixo risco. A idade a que o diagnóstico precoce deve ser interrompido depende da expectativa de vida e do estado físico do doente. É consensual, de acordo com a EAU, que homens com uma expectativa de vida inferior a 15 anos têm mais malefícios que benefícios em serem rastreados.⁽¹⁹⁾

Tabela 5 - Tabela resumo das principais características e resultados dos estudos publicados no que concerne ao rastreio de CaP, adaptado de Etzioni e Thompson⁽²³⁾

Estudo	Idade	Nº de H	Ano de Início	Follow-up (média em anos)	Incidência de CaP		Mortalidade por CaP	Taxa de Mortalidade	Vidas salvas por cada 1000	Nº de Sobrediagnósticos
					GC	GR	GC			
ERSPC	55-69	162 388	1991	11	6,00%	9,60%	0,50%	0,79	1,07	37
Rotterdam	55-74	42 376	1993	12,8	6,84%	12,75%	0,90%	0,80	1,8	33
Finlândia	55-69	80 144	1996	12	6,90%	9,00%	0,55%	0,85	0,83	25
Göteborg, Suécia	50-69	20 000	1994	14	8,20%	12,70%	0,90%	0,56	4	12
PLCO	55-74	76 693	1993	13	9,95%	11,09%	0,38%	1,09	0	-

Nota: N°- Número; H-Homens; GC-Grupo de controlo; GR- Grupo de rastreio.

Entenda-se por “N° de sobrediagnóstico” o número de indivíduos necessários diagnosticar de modo a evitar uma morte por CaP.

De notar que o estudo PLCO não tem sobrediagnóstico visto que, de acordo com o estudo, nenhuma vida foi salva pela aplicação anual do rastreio com PSA.

Os estudos de Rotterdam, Finlândia e Suécia são subgrupos do estudo ERSPC com resultados publicados separadamente.

O DOENTE E A FAMÍLIA

Nos dias de hoje, ao conceito de cancro atribui-se inevitavelmente uma pesada conotação. Esta realidade encontra-se amplamente difundida pela sociedade portuguesa, não só pelo reforço constantemente feito pelos meios de comunicação social, mas também devido à maior facilidade no acesso à internet. De facto, denota-se uma procura constante pela vida, e cada vez menor aceitação da morte como processo natural e inevitável.

A medicina que outrora se focava no médico, distanciando o doente da tomada de decisões, foi substituída pela medicina centrada no doente. Atualmente, médico e doente trabalham conjuntamente, sendo ambos sujeitos ativos no processo de decisão terapêutica. Aposta-se no reforço da relação médico-doente, tão importante para o sucesso dos cuidados de saúde, principalmente em cuidados de saúde primários. Neste contexto, a cada dia acresce o número de situações em que o médico de Medicina Geral e Familiar se depara com pedidos inapropriados de exames complementares de diagnóstico por parte dos utentes. No caso particular do CaP, verifica-se uma significativa disseminação da informação relativa a programas de rastreio de cancro. A acompanhar tal crescimento, surge o receio de ter cancro ou de falecer por esta patologia, potenciando o apelo para o doseamento anual de PSA. Os doentes são cada vez mais “médicos da internet”, dirigindo-se à consulta com informações erróneas e controversas por eles pesquisadas, que apenas potenciam o medo e dificultam a relação médico-doente.

Assim, a resposta ao apelo dos utentes para o doseamento seriado do PSA é um dos grandes desafios da prática clínica. Cabe ao médico decidir a abordagem a tomar. Caso o doente pertença aos grupos de risco bem identificados, o doseamento deverá ser efetuado. Pelo contrário, nos utentes de baixo risco, o mesmo não se recomenda. Todavia, é neste grupo de

doentes que o rastreio é, muitas vezes, aplicado inapropriadamente, surgindo os casos de sobrediagnóstico.⁽⁵⁾

De acordo com Etzioni *et al* (2013), o sobrediagnóstico ocorre quando o rastreio deteta um CaP que não seria clinicamente diagnosticado durante a vida do indivíduo (Figura 5).⁽²⁶⁾ Tal tumor não representaria risco efetivo quer à qualidade de vida quer à longevidade do homem rastreado.⁽²¹⁾

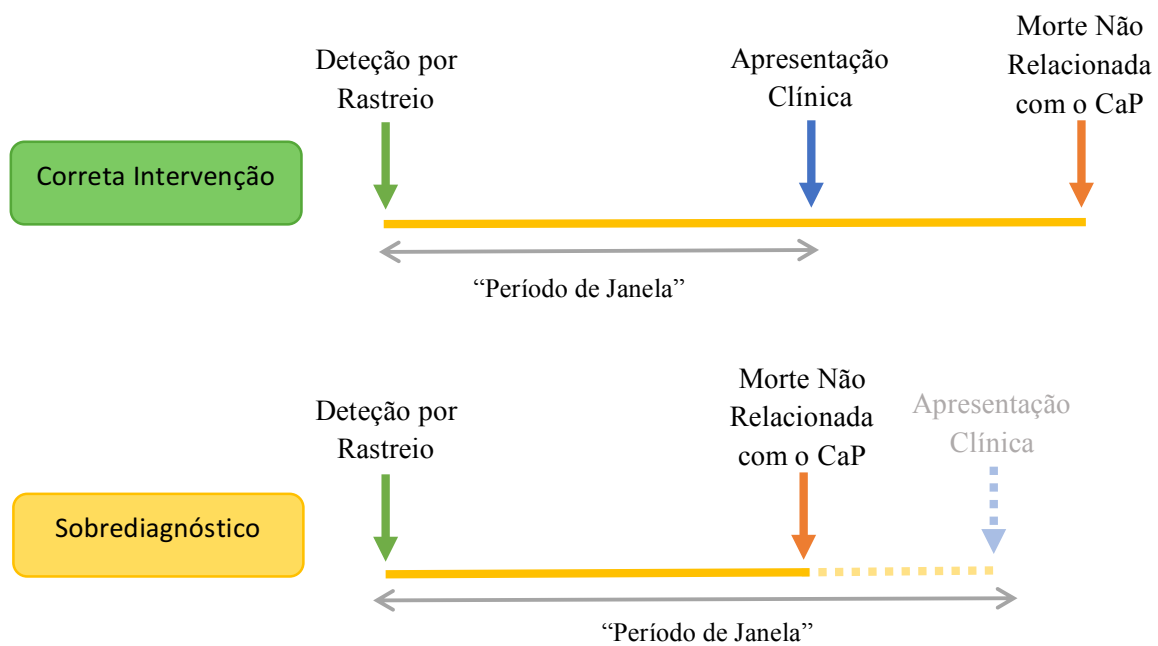


Figura 5 - Relação entre rastreio, sobrediagnóstico, apresentação clínica e "Período de Janela". Adaptado de Etzioni *et al* (2013).⁽²⁶⁾

Nota: "Período de Janela" corresponde ao intervalo de tempo entre a deteção pelo rastreio e a apresentação clínica efetiva do tumor.

O sobretratamento de tumores indolentes surge inevitavelmente associado ao sobrediagnóstico. Este conceito prende-se com a adoção de medidas terapêuticas que acarretam mais efeitos adversos do que benéficos. Tal como demonstrado anteriormente, nenhum exame complementar de diagnóstico é isento de possíveis complicações. O mesmo se verifica com a

terapêutica. Efetivamente, quer o potencial impacto psicossocial, quer os efeitos somáticos que tais tratamentos e meios de diagnóstico desnecessários têm sobre o indivíduo e a respetiva família são uma problemática cada vez mais presente no mundo atual.

Segundo o princípio Hipocrático “*Primum non nocere*”, pelo qual os profissionais de saúde se regem, o médico deveria evitar todas e quaisquer intervenções terapêuticas e diagnósticas que teriam mais consequências prejudiciais do que benefícios durante o tempo de vida de um dado indivíduo. No caso do CaP, muitas vezes este princípio é posto de parte, procedendo-se ao tratamento de tumores indolentes, que não teriam qualquer significado para a sobrevivência do indivíduo. Contrariamente, as alterações que advêm de tal tratamento são irreversíveis, traduzindo-se num impacto efetivo na qualidade de vida do homem.

A abordagem ao CaP com o intuito curativo poderá passar pela cirurgia, radioterapia externa, braquiterapia (Gráfico 8), criocirurgia (Gráfico 9), terapia hormonal, entre muitas outras, todas com um propósito e com efeitos adversos particulares. Perante um tumor confinado à próstata, as terapêuticas geralmente utilizadas são a prostatectomia radical, a braquiterapia e a radioterapia externa.⁽²⁷⁾

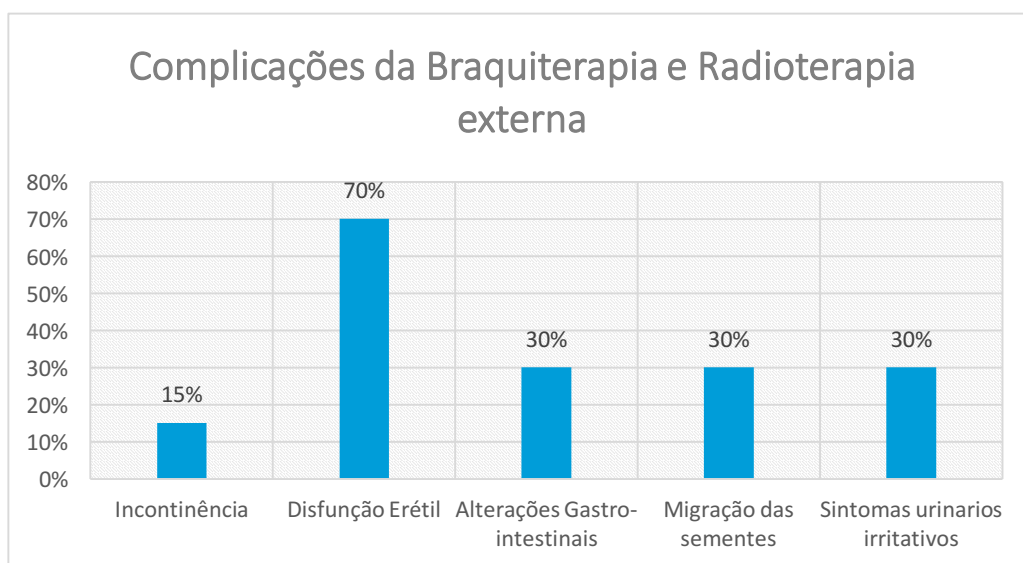


Gráfico 8 - Percentagem de complicações decorrentes do tratamento por Braquiterapia e Radioterapia Externa, adaptado de Chinn⁽⁴⁷⁾

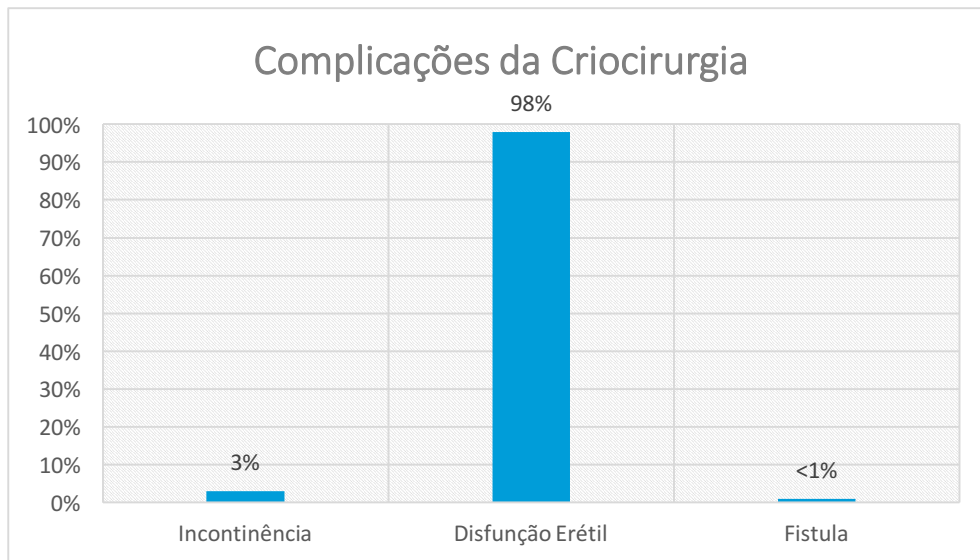


Gráfico 9 - Percentagem de complicações decorrentes do tratamento por Crioterapia, adaptado de Chinn⁽⁴⁷⁾

Independentemente da abordagem cirúrgica escolhida pela equipa urológica os efeitos colaterais da prostatectomia radical incluem: incontinência urinária, disfunção erétil, alterações no orgasmo, encurtamento peniano e perda da capacidade de ejaculação (Gráfico 10). Efetivamente, após este procedimento, 5 a 48% dos homens apresentam incontinência urinária de esforço, resultante da lesão do esfíncter urinário interno durante a excisão prostática.⁽²¹⁾ Esta problemática masculina, muitas vezes desvalorizada pela sociedade, pela família e pelos próprios homens antes da cirurgia, tem impacto significativo na qualidade de vida do doente, nomeadamente a nível social. De facto, uma percentagem dos incontinentes restringe as suas atividades públicas por medo ou embaraço social, quer pelas perdas urinárias quer pela necessidade de recorrer a fraldas. De acordo com Katz (2015), indivíduos com efeitos adversos urinários ou gastrointestinais, causadores de mau odor, são alvos frequentes de exclusão social e depressão, tendo inevitavelmente efeito pejorativo sobre o seu dia-a-dia. Tal restringimento afeta a dinâmica familiar, não só pela evicção social levada a cabo pelo indivíduo, mas também pelo sofrimento, humor depressivo e constrangimento que alastra ao núcleo familiar, tendo um impacto negativo sobre a qualidade de vida de todo o agregado.⁽²¹⁾

Outra das complicações cirúrgicas com grande impacto sobre o homem, e talvez a que mais temem, é a disfunção erétil, por lesão dos feixes nervosos penianos. De acordo com Stanford (2000), a percentagem de homens que serão afetados por este efeito adverso da prostatectomia radical varia entre 29 a 75%.⁽²⁸⁾ Atualmente, com o desenvolvimento da prostatectomia com “*nerve sparing*”, têm sido evitados cada vez mais casos de impotência sexual. No entanto, não é só a secção nervosa direta que poderá causar uma disfunção na ereção, o trauma nervoso, rutura de complexos venosos e a insuficiência arterial poderão impossibilitar a manutenção de uma ereção. Na verdade, mesmo os indivíduos que afirmam serem capazes de alcançar e manter uma ereção após a intervenção cirúrgica, relatam que a sua função sexual pós-prostatectomia é inferior à que possuíam antes do procedimento.

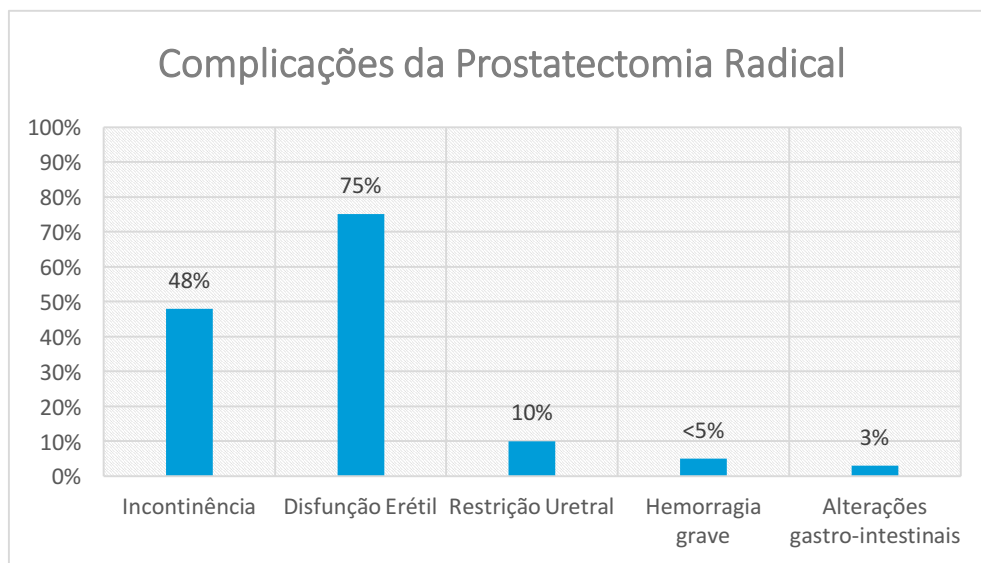


Gráfico 10 - Percentagem de complicações decorrentes do tratamento por Prostatectomia Radical, adaptado de Chinn & Katz^(21,47)

A disfunção erétil não é a única alteração sexual decorrente deste procedimento terapêutico. De facto, são também descritas outras anomalias como incontinência urinária relacionada com a excitação e o orgasmo, modificações no orgasmo, orgasmos dolorosos e encurtamento e deformidades penianas. Após a prostatectomia radical, os homens podem perder a capacidade

ejaculatória devido à habitual remoção das vesículas seminais. Segundo vários estudos, muitos homens tendem a considerar a ejaculação e o orgasmo como uma única entidade inseparável. Por este motivo, é importante alertar estes homens para o facto de o orgasmo poder ser alcançado sem ejaculação e, até mesmo, sem que ocorra ereção. Sem esta informação, alguns indivíduos evitam qualquer tipo de contacto sexual, com ou sem parceiro, dado acreditarem que não possuem capacidade para terem qualquer tipo de prazer sexual.

A habilidade de ter relações sexuais com penetração é culturalmente um dos pilares da masculinidade. A perda da capacidade de ter uma ereção, de ejacular e as alterações penianas, são muitas vezes devastadoras para os doentes, que não se sentem sexualmente atraentes, afetando o relacionamento com o parceiro ou a possibilidade da existência de um relacionamento futuro.

Todos estes efeitos adversos associados ao estigma social e ao decréscimo na capacidade funcional provocam uma alteração significativa na autoimagem do indivíduo, acarretando baixa autoestima, isolamento social e sentimentos de depressão, negação, ansiedade, culpa e raiva.⁽²¹⁾

É evidente que o sobrediagnóstico e conseqüentemente o sobretratamento do CaP afetam a qualidade de vida do homem e de toda a sua família. Ao agregado familiar cabe lidar com a potencial perda de um ente querido, ao mesmo tempo que tenta constituir o suporte emocional e físico do doente. De igual modo, a potencial ameaça de padecer de CaP que não foi diagnosticado ou a escolha de não efetuar qualquer terapêutica, afetam o bem-estar físico, psicológico e social do indivíduo. Assim, o sobretratamento torna-se um importante dilema da medicina atual, por um lado com todas as suas conseqüências e por outro pelo impacto negativo que um tumor diagnosticado mas não tratado tem sobre o doente e todo o agregado familiar.

De modo a diminuir as taxas de sobretratamento têm de ser instituídas novas formas de prevenção quaternária (conjunto de ações que pretendem evitar a iatrogenia), bem como, serem

desenvolvidos mecanismos que possibilitem a redução da ansiedade e a sobrecarga psicológica que um potencial CaP tem sobre os homens.⁽²⁷⁾

O acompanhamento e tratamento do doente crónico, no qual se inclui o doente oncológico e terminal, requer um contacto próximo, personalizado e constante entre o médico, o doente e a família ou cuidadores. Este seguimento adaptado é ainda mais importante no contexto do doente crónico com patologia psiquiátrica, como depressão ou distúrbios de ansiedade, patologias muitas vezes presentes nos indivíduos com CaP, uma vez que a avaliação e o tratamento destes homens é significativamente mais difícil, exigindo um reajustamento da abordagem médica.⁽²⁹⁾

O doente crónico possui características específicas, como a inadaptação às comorbilidades da sua doença e comportamentos de risco, que têm de ser tidas em conta aquando do planeamento terapêutico e seguimento. Tais particularidades tornam-o menos aderente à terapêutica instituída, provavelmente por receio da perda de independência e autonomia, e, conseqüentemente, menos satisfeito com os cuidados de saúde primários que recebe. Em suma, trata-se de um doente instável e imprevisível.⁽³⁰⁾

O doente crónico espera que a consulta seja um espaço para discussão e avaliação de eventos de vida desestabilizadores e geradores de níveis aumentados e nocivos de *stress*, um lugar onde possa repensar as atitudes relacionadas com a fraca adesão à terapêutica (dieta, exercício, medicação) e onde avalie a sintomatologia aguda (cefaleias, mialgias, mal-estar geral) que interfere com a sua qualidade de vida.⁽³¹⁾ Para que seja possível o cumprimento das expectativas trazidas por estes doentes, é necessário que o médico lhes dispense maior atenção, o que conseqüentemente se traduz num maior tempo de consulta, algo que, muitas vezes, não é viável. De facto, estes doentes podem revelar-se extremamente dependentes do seu médico e de outros profissionais de saúde, recorrendo constantemente a consultas por quadros somáticos e sem relevância clínica.⁽³²⁾

O tratamento deste tipo de patologias requer, por parte do doente, tempo, capacidade de planeamento, paciência e, sobretudo, motivação. Consequentemente, a coexistência de sintomas depressivos, de solidão e a falta de esperança, pode condicionar estas competências culminando na perda de memória, energia e motivação e, em último caso, na diminuição das capacidades funcionais.⁽³³⁾

A limitação funcional acompanha geralmente o diagnóstico de depressão, consequente, por sua vez, ao diagnóstico/tratamento do CaP. Além disso, a coexistência de comorbilidades físicas e depressão conduz a limitações funcionais adicionais. Dado que a patologia depressiva potencia o aparecimento de limitações funcionais, que podem acarretar um declínio clínico dos indivíduos, o seu tratamento e acompanhamento adequados são fundamentais para o aumento da autonomia e autoestima, tendo como fim último a melhoria da qualidade de vida destes homens.⁽³⁴⁾

Deste modo, o médico especializado em medicina geral e familiar deve estar preparado para as singularidades e necessidades deste tipo de doentes. Deve recorrer à boa comunicação e relação médico / doente e a ferramentas adaptadas que possibilitem uma correta avaliação e posterior abordagem ao doente e que proporcionem um acompanhamento adequado e eficaz, sempre com o objetivo de manter a autonomia e o bem-estar físico e mental dos homens, proporcionando-lhes a melhor qualidade de vida possível.

De acordo com relatos de alguns companheiros, o tratamento para o CaP tem grande impacto no relacionamento quer sexual, quer afetivo, que poderá levar até à dissociação familiar. Assim o CaP é também muitas vezes referido como uma patologia do casal e uma problemática familiar.⁽²¹⁾

Segundo a OMS, família define-se como um conjunto de indivíduos que coabitam e que partilham entre si laços de sangue, adoção ou casamento. No entanto, o conceito de família vai

para além desta definição simplista, com funções e relacionamentos de grande complexidade. A família, onde um dado indivíduo se integra, é uma rede social, da qual deriva a sua identidade e por quem tem especial apreço. Apesar do papel da família depender da perspetiva de cada indivíduo e de cada elemento desempenhar uma função diferente na dinâmica familiar todos são, geralmente, fonte de proteção, cuidados, suporte, socialização e afeto.⁽³⁵⁾ O cancro ou qualquer outro tipo de incapacidade física e mental acarretam, como demonstrado anteriormente, um grande impacto psicossocial e económico no indivíduo e na família. Deste modo, a reação familiar à doença poderá ser muito semelhante às experienciadas pelo homem com CaP. De igual modo, tal como o indivíduo doente, a família necessita de fazer adaptações, reajustamentos e alterações nos papéis coletivos e individuais. O modo como a família se adapta à nova situação é essencial e tem grande influência no comportamento do indivíduo quanto à sua própria patologia.

De acordo com Caniço *et al* (2010)⁽³⁶⁾, estas famílias, em termos classificativos, enquadram-se na designada *família com dependente*, tendo em conta a sua estrutura e dinâmica global. Caracterizam-se pela presença de um indivíduo que, por motivos de doença/incapacidade, depende dos cuidados dos restantes elementos do agregado. Como já mencionado anteriormente, tal sobrecarga física e emocional a que a família está sujeita leva a uma necessidade de adaptação dos papéis individuais e coletivos, que pode ser melhor ou pior conseguida. De modo a orientar e ajudar estas famílias a lidar com tal ajustamento, o médico assistente deve delinear um plano de cuidados específico e adaptado a cada situação. De modo geral, deve promover as atividades lúdicas em família, o aproveitamento das capacidades inatas e funcionais do elemento dependente, disponibilizar apoio social à família e emprego protegido, se adequado.⁽³⁶⁾

Segundo Caniço (2014)⁽³⁷⁾, a família funciona como uma *unidade de cuidados de saúde*, tendo um papel ativo na terapêutica do doente, influenciando os comportamentos individuais quanto

à adesão e tomada de decisões terapêuticas e à utilização de serviços de saúde.⁽³⁷⁾ Na verdade, vários estudos demonstraram que homens solteiros ou com uma relação familiar instável dependem grandemente da equipa de profissionais de saúde para a toma de decisões terapêuticas e a confiança na sua equipa afeta a sua habilidade para lidar com o diagnóstico e com o tratamento. Estes homens necessitam geralmente de um apoio especial por parte do seu médico assistente e de cuidados institucionalizados, dado que o pilar familiar, fonte de apoio emocional e social, está ausente.⁽²¹⁾

Assim, o agregado familiar constitui um dos principais e mais importantes recursos terapêuticos do homem doente, pelo que as suas ações e formas de agir influenciam em grande parte a capacidade funcional do indivíduo. A família atua muitas vezes como o principal investigador e decisor no que concerne à terapêutica, envolvendo-se ativamente com os profissionais de saúde e demonstrando-se extremamente eficaz na obtenção de serviços e informação adequada para o seu familiar doente.⁽²¹⁾

No entanto, a dinâmica familiar pode ser gravemente afetada devido à responsabilidade extra, ao *stress* a que está sujeita e à alteração dos papéis de cada elemento na organização familiar. O nível de cuidados que o doente requer pode levar a família ao limite, culminando em sentimentos de frustração e exaustão. Desta forma, o médico de Medicina Geral e Familiar deve estar atento e acompanhar de perto quer o homem doente, quer os restantes elementos da família. De igual modo, o médico assistente e os restantes profissionais de saúde têm um papel fulcral quando o pilar familiar está ausente ou é disfuncional.

Os profissionais de saúde são muitas vezes o apoio das famílias e doentes no momento do diagnóstico, durante e após o tratamento. Deste modo, os cuidados institucionalizados desempenham um papel chave através do cuidado personalizado, prestando apoio em diversas vertentes. A terapia psicossocial em família e o aconselhamento sexual do casal são dois pilares

terapêuticos com efetivo impacto no bem-estar físico, psicológico e social de cada um dos elementos do agregado.

Por todas estas razões, o médico assistente e os restantes profissionais de saúde devem acompanhar o doente e a sua família no sentido de identificar os principais obstáculos e problemas, atuando precocemente e possibilitando a manutenção da estabilidade emocional, física e social de todos os elementos.

Prevenção do CaP em estilos de vida

A prevenção primária engloba um vasto conjunto de medidas que visam evitar o aparecimento de uma dada doença na população. Tem por objetivo a promoção da saúde das populações, bem como a proteção individual. De facto, a OMS afirma que a prevenção primária e a promoção da saúde poderiam prevenir até 70% de todas as doenças. No entanto, a maioria dos recursos continuam a ser direcionados para os serviços curativos, a elevado custo.⁽³⁸⁾

Várias medidas de prevenção primária têm sido implementadas ao longo dos últimos anos com impacto positivo na população portuguesa, das quais são exemplos: o programa nacional de vacinação, as ações educacionais para a prevenção da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana, a distribuição gratuita de preservativos, a promoção da saúde oral e de estilos de vida saudável nas escolas, entre outros. Dado o contacto de proximidade estabelecido entre as unidades de saúde familiar / cuidados personalizados / centros de saúde e as populações, são os cuidados de saúde primários os mais aptos a aplicar tais medidas e a fazer com que tenham o impacto pretendido em cada indivíduo.

Atualmente, a prevenção primária desempenha um papel importante na diminuição da incidência de várias neoplasias, entre elas a da próstata. O impacto de uma alimentação saudável e do exercício físico regular na prevenção do cancro está bem documentado. É mundialmente aceite que dieta desequilibrada, falta de atividade física, hábitos tabágicos pesados e consumo excessivo de álcool aumentam o risco individual para o aparecimento de CaP. De facto, um estilo de vida saudável pode até contribuir para a diminuição do risco das comorbilidades decorrentes do tratamento, minimizando também as taxas de recorrência de CaP.⁽³⁹⁾

De modo geral, os países ocidentais têm uma incidência seis vezes superior de CaP quando comparados aos restantes. Tal discrepância pode ser, em parte, explicada pela criação de maior número de programas de rastreio, mais agressivos e eficazes. No entanto, vários estudos apontam para que as diferenças nos hábitos alimentares e de estilo de vida possam também contribuir, em grande parte, para esta diferença.

É do conhecimento popular e científico que o estilo de vida tem um grande impacto sobre a longevidade e a qualidade de vida de um dado indivíduo. Ao longo dos anos, vários foram os estudos desenvolvidos com o intuito de encontrar um estilo de vida “anti-cancro”. No entanto, os resultados foram, na maioria das vezes, pouco fidedignos e com fraca evidência científica. Apesar disto, investigações recentes deram origem uma nova perspetiva sobre a alimentação, o exercício físico e o cancro, abrindo assim caminho para um vasto número de novos estudos.

Uma dieta ocidental (DO) é tipicamente composta por um elevado teor de calorias, gorduras saturadas, hidratos de carbono (HC) simples e proteínas de origem animal. A dominância destes grupos, associada ao baixo consumo de frutas frescas, vegetais e cereais integrais, resultam num deficiente aporte de vitaminas, minerais essenciais e fitoquímicos. Além de estar indiscutivelmente ligada à epidemia da obesidade, estudos recentes demonstraram que a DO poderá alterar vias celulares que promovem o crescimento do CaP, traduzindo-se, a nível populacional, num aumento da incidência global desta neoplasia.⁽⁴⁰⁾ De modo a contrariar tais estilos de vida e a diminuir a incidência do CaP, várias têm sido as recomendações feitas por diversas entidades Europeias e Americanas (Tabela 6).

Tabela 6 - Perspetiva global das recomendações sobre Dieta, Atividade Física e a Prevenção do Cancro adaptado de Davies *et al* (2011)⁽³⁹⁾

<i>World Cancer Research Fund / American Insitute for Cancer Research (2007)</i>	<i>British Association Of Sport and Exercise Sciences (2011)</i>	<i>Department of Health, Physical Activity, Health Improvement, and Protection (United Kingdom) (2011)</i>	<i>American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors (2010)</i>
<p>- <u>Gordura Corporal</u>: Ter um PC dentro dos parâmetros normais;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assegurar que o aumento do PC durante a infância e adolescência projeta-se no percentil inferior da normalidade para o IMC aos 21 anos de idade; • Evitar o aumento do PC e do perímetro abdominal durante a vida adulta; <p>-<u>Atividade Física (AF)</u>: Praticar regularmente;</p> <ul style="list-style-type: none"> • No início, efetuar uma caminhada ≥ 30 min por dia; • À medida que a condição física melhora, efetuar ≥ 60 min de AF moderada ou ≥ 30 min de AF vigorosa todos os dias; • Abolir hábitos sedentários; 	<p>- Ter uma alimentação equilibrada e praticar exercício físico regularmente, como recomendado à população em geral;</p> <p>- Abolir hábitos de vida sedentários;</p>	<p>- <u>Adultos entre os 19-64 anos</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ser ativo diariamente; • Praticar AF de intensidade moderada com duração aproximada de 150 min por semana ou AF vigorosa com duração aproximada de 75 min por semana ou ainda uma combinação de ambas; • Efetuar exercícios de reforço muscular ≥ 2 vezes por semana; • Minimizar o sedentarismo; <p>- <u>Adultos com idade ≥ 65 anos</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todo o tipo de AF acarreta benefícios como a manutenção de uma boa condição física e cognitiva; • A prática de qualquer modalidade é melhor que não praticar nenhuma AF, quanto maior a duração da AF maiores serão os benefícios; 	<p>- O treino aeróbio, de reforço muscular e de flexibilidade são geralmente recomendados aos sobreviventes de cancro;</p> <p>- Para sobreviventes que têm excesso de peso, melhorar a condição corporal através da perda de massa gorda;</p> <p>- Evitar o sedentarismo e regressar o mais rapidamente possível à rotina após as cirurgias e durante os tratamentos adjuvantes;</p> <p>- Praticar AF adaptada à idade e à condição física;</p> <p>- Prestar especial atenção aos indivíduos com risco elevado de fraturas ou infeções, ajustando a duração e o tipo de AF;</p>

<p><u>- Dieta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Limitar o consumo de alimentos com elevado teor calórico ou de açúcar; • Abolir o consumo de <i>fast-foods</i>; • Ingerir ≥ 5 porções ($\geq 400g$) de vegetais e frutas (pobres em amido) por dia. • Consumir cereais não processados e/ou leguminosos a todas as refeições; • Evitar o consumo de alimentos processados e ricos em amido; • Limitar a ingestão de carnes vermelhas a $< 500g$ por semana; • Limitar o consumo de sal a $< 6g$ por dia; 		<ul style="list-style-type: none"> • Praticar AF de intensidade moderada com duração aproximada de 150 min por semana • Para os fisicamente ativos, AF vigorosa com duração ≥ 75 min por semana ou ainda uma combinação de ambas; • Efetuar exercícios de reforço muscular ≥ 2 vezes por semana; • Minimizar o sedentarismo; 	
--	--	--	--

Nota: PC- peso corporal; IMC- índice de massa corporal; AF- atividade física; min- minutos;

Ressalva-se, como ideia-chave presente em todas as normas, a importância da atividade física regular e de uma alimentação equilibrada para a prevenção primária de cancro.⁽³⁹⁾

Alimentos e Nutrientes

1. Hidratos de Carbono

Os HC são compostos orgânicos com funções fulcrais no normal metabolismo celular, tais como: armazenamento energético, função coenzimática e suporte esquelético da parede celular das plantas e do material genético. Os HC estão presentes em elevadas concentrações em alimentos como frutas, pão, massas, leguminosas, batatas e guloseimas. Apesar de serem uma fonte comum de energia, são macronutrientes não essenciais, visto que podem ser obtidos através catabolismo de gorduras e de proteínas.⁽⁴⁰⁾

Estes compostos podem ser classificados, de acordo com a sua estrutura, em monossacarídeos, dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos. Do ponto de vista nutricional, os mono e dissacarídeos são HC simples presentes nas frutas, laticínios e no açúcar, que são rapidamente metabolizados pelo organismo. O seu consumo excessivo pode conduzir à hiperinsulinémia, obesidade e à ativação de vias pró-inflamatórias e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Por outro lado, a ingestão de HC complexos (oligo e polissacarídeos), presentes nos cereais integrais, batatas e leguminosas, que são lentamente metabolizados, não causa uma desregulação na insulinémia, desempenhando assim um papel importante na proteção contra a obesidade.⁽⁴⁰⁾

Dada a hipótese em que a insulina é um fator de crescimento para o CaP, alguns estudos afirmam que ao reduzir a insulinémia, através da redução/abolição da ingestão HC, principalmente os simples, poder-se-ia atrasar o crescimento tumoral. De facto, estudos

realizados em modelos animais demonstraram que, quer uma dieta com baixo teor em HC, quer com abolição total, têm efeitos benéficos ao diminuir o crescimento do CaP. As dietas pobres em HC são há muito tempo utilizadas como forma de perder massa gorda e atenuar a resistência periférica à insulina. Dado que a perda de peso diminui o crescimento tumoral, uma alimentação com baixo teor de HC poderá, também por esta via, reduzir a progressão da neoplasia prostática.⁽⁴⁰⁾ Em investigações recentes efetuadas em humanos, um estudo provou que o consumo excessivo de HC simples está associado ao aumento do risco individual de CaP. Para além da quantidade de HC, pensa-se que o tipo de HC ingeridos têm também um impacto importante sobre o CaP, no entanto, atualmente, todos os resultados têm sido inconclusivos.⁽⁴¹⁾

Não obstante o potencial controlo do CaP através da redução da ingestão de HC, são ainda escassas as evidências provenientes de estudos controlados e randomizados. Atualmente, estão a decorrer dois estudos randomizados, de larga escala, com o objetivo de esclarecer qual o impacto de uma dieta pobre em HC no PSA *doubling time* e na resposta glicémica. Os resultados destes dois grandes estudos possibilitarão melhor compreensão do efeito que a ingestão destes compostos orgânicos tem na mecânica do CaP e na sua eventual prevenção.⁽⁴⁰⁾

2. Proteínas

As proteínas são macromoléculas compostas por aminoácidos que têm uma função pilar em todos os processos celulares. Entre os vinte e dois aminoácidos conhecidos, nove são aminoácidos essenciais, ou seja, que não podem ser sintetizados de novo pelo organismo. Assim, é necessário consumir alimentos ricos em proteínas de modo a manter um aporte suficiente destes aminoácidos, necessários para o anabolismo celular. O consumo de proteínas geralmente provém de uma de duas fontes: animal, na qual se inclui o leite e derivados, ou vegetal.⁽⁴⁰⁾

A quantidade ideal de proteína que um homem deve ingerir para manter uma próstata “saudável” é ainda incerto. Apesar da popularidade crescente das dietas pobres em HC hiperproteicas, estudos clínicos recentes reportaram que o baixo consumo proteico associa-se a um risco diminuído de CaP em homens com idade ≤ 65 anos. Por outro lado, em indivíduos de idade superior constata-se o oposto. Fica assim claro que são necessários mais estudos, de modo a apurar qual a relação exata entre as proteínas na dieta, o rácio ideal proteínas/HC e o desenvolvimento e progressão do CaP.⁽⁴¹⁾

2.1. Proteínas de Origem Animal

Como anteriormente referido, a carne é uma das bases da DO, sendo composta não só por proteínas, como também por minerais e gorduras, entre outros nutrientes.⁽⁴¹⁾ Assim, o estudo da ingestão isolada de proteína de origem animal é desafiadora, sendo que os resultados de vários estudos que pretendiam clarificar o seu papel na progressão e desenvolvimento de CaP são inconclusivos.⁽⁴⁰⁾ No entanto, foi demonstrado que o consumo de carne de aves, sem pele, que são menos ricas em colesterol e gorduras saturadas quando comparadas com carnes vermelhas, não está associado à recorrência ou progressão do CaP. Constatou-se que o consumo de carnes brancas está inversamente relacionado com o CaP em estado avançado, contrariamente ao que ocorre com a ingestão de carnes vermelhas que se associa diretamente ao aumento desta neoplasia.⁽⁴¹⁾

De modo geral, a ingestão de peixes gordos, como o salmão e o atum, está relacionada com a redução da mortalidade por CaP, no entanto nenhuma associação foi encontrada entre o seu consumo e o risco individual de CaP. Em oposição, a ingestão de peixe confeccionado a altas temperaturas está relacionada com o aumento da incidência desta neoplasia.⁽⁴¹⁾ O modo de preparação e de confeção pode alterar a natureza dos nutrientes. De facto, a confeção da carne a altas temperaturas leva à

formação de amins heterocíclicas. Estas amins são compostos mutagénicos derivados da creatinina, aminoácidos e açúcares da carne que causam instabilidade genómica, levando a um excesso de mutações genéticas e à carcinogénese.⁽⁴⁰⁾ Assim, é aconselhado o consumo regular de peixe como método preventivo do CaP, no entanto é necessário prestar especial atenção à sua confeção, que deve ser efetuada a temperaturas moderadas.⁽⁴¹⁾

2.1.1. Produtos Lácteos

Outra fonte proteica comum são os produtos lácteos como o leite, a manteiga, o queijo e o iogurte, tão presentes no quotidiano das famílias portuguesas. Alguns estudos associam o consumo excessivo destes produtos com o aumento da incidência de CaP, mas não com o aumento da doença agressiva ou letal. Apesar de controverso, no caso particular do leite, o consumo de leite magro está associado com o aumento do CaP de baixo grau e a ingestão de leite gordo com o de alto grau. Os componentes lácteos exatos envolvidos nestas associações não são ainda conhecidos, no entanto julga-se que o elevado teor de gorduras saturadas e de cálcio sejam os principais responsáveis. Outro estudo, que envolveu cerca de 1798 homens, revelou que as proteínas provenientes do leite e derivados aumentam os níveis sérios de IGF-1, que, por sua vez, estimulam a iniciação e a progressão do CaP.^(40,41)

Conquanto, ainda são necessárias novas evidências de modo a clarificar a relação entre o leite, derivados e o CaP. Deste modo, não é possível efetuar recomendações específicas no que concerne aos produtos lácteos e o surgimento e progressão de CaP.^(40,41)

2.2. Proteínas de Origem Vegetal

A soja e produtos derivados são a base de muitas dietas vegetarianas, sendo também consumidas em grandes quantidades nos países asiáticos. Além de ser uma importante fonte proteica, a soja contém elevados níveis de fitoestrogénios que poderão prevenir o CaP, no entanto tal mecanismo é ainda desconhecido. Na soja o fitoestrogénio mais estudado e correlacionado com o CaP é a genisteína. Estudos em modelos animais com xenoinxertos tumorais revelaram que os fitoestrogénios, como a genisteína, competem com os estrogénios endógenos, culminando no bloqueio dos receptores de estrogénios. Tal ação leva, por um lado, à indução da diferenciação celular e, por outro, à inibição do destacamento, proliferação e metástase tumoral. Estudos controlados e randomizados de fase 2, que incluíram 47 homens, comprovaram que a suplementação com 30mg de genisteína, durante três a seis meses, reduz significativamente os marcadores relacionados com a progressão do CaP. De facto, vários estudos clínicos afirmam que o consumo elevado de soja previne o CaP, no entanto o seu papel como terapêutica em tumores já estabelecidos é controverso.^(40,41)

3. Gorduras

Os ácidos gordos, constituintes primários das gorduras, são moléculas hidrofóbicas de carbono e hidrogénio ligadas a um grupo hidrofílico de ácido carboxílico. As gorduras podem ser encontradas em diversos alimentos como carne, produtos lácteos e óleos vegetais. A degradação destas moléculas produz o dobro de energia por grama quando comparada à glucose. Desempenham também funções fulcrais na dinâmica celular, sendo necessárias à síntese de membranas, ao crescimento celular e à produção energética.⁽⁴⁰⁾

A maioria dos estudos que pretenderam correlacionar o consumo global de gorduras e a prevenção do CaP obtiveram resultados contraditórios e inconclusivos. Apesar de os

estudos em animais demonstrarem, repetidamente, evidência que a diminuição do consumo de lípidos está associada a uma diminuição do crescimento celular, muitas investigações clínicas não encontraram qualquer relação entre a ingestão global de gorduras e o risco individual de CaP.

O aumento do consumo de gorduras saturadas, como as encontradas na manteiga, banha de porco e na carne, parece não estar associado a um aumento do risco global de CaP, no entanto é possível que esteja relacionado com a recorrência bioquímica do tumor, após o tratamento. De igual modo, coloca-se a hipótese de que a ingestão excessiva de gorduras saturadas leve ao aumento do IGF-1 circulante que, por sua vez, induz a progressão da neoplasia prostática.⁽⁴⁰⁾

As gorduras polinsaturadas podem ser divididas em dois grupos: os ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) ω -6 e os PUFAs ω -3. Estes lípidos são essenciais à vida, visto que não são sintetizados pelo organismo humano, sendo apenas obtidos através da alimentação. Evolutivamente, o rácio obtido na alimentação de PUFAs ω -6 e PUFAs ω -3 era cerca de 1:1. Nos últimos dois séculos, este rácio tem sofrido grandes alterações passando a 10:1, sobretudo devido ao aumento do consumo de óleos vegetais ricos em PUFAs ω -6. Estudos demonstraram que o aumento da ingestão destas gorduras está diretamente relacionado com o aumento do risco de CaP, quer em termos globais quer especificamente no CaP de alto grau. Pensa-se que tal facto se deva à conversão do ácido araquidónico (um PUFA ω -6) em dois produtos pró-inflamatórios que induzem o crescimento celular.^(40,41)

Por outro lado, muitos têm sido os estudos que demonstram que o consumo de PUFAs ω -3, presentes sobretudo em peixe gordos de águas frias (atum, salmão, arenque e espadarte), diminui o crescimento de muitas neoplasias, entre elas a da próstata. *In vitro* e *in vivo*, várias investigações sugerem que estas gorduras acionam vias anti-

inflamatórias, pró-apoptóticas e anti-angiogénicas. Atualmente, são ainda múltiplas as investigações que pretendem esclarecer se a suplementação com este tipo particular de lípidos pode ou não ser aconselhada como método preventivo, ou até mesmo como tratamento possível para o CaP.^(40,41)

3.1. Colesterol

O colesterol é um composto orgânico encontrado na carne, queijos e na gema do ovo. Apesar de ser vastamente tabelado como uma "má molécula", o colesterol constitui cerca de 1/3 das membranas plasmáticas, sendo uma molécula fundamental para o normal funcionamento celular. É também o precursor de todas as hormonas esteroides, incluindo os androgénios, sendo obtido através da alimentação ou da síntese hepática. Estudos recentes sugerem que o aumento do colesterol circulante pode ser um fator de risco para a ocorrência de tumores sólidos. No caso particular do CaP, dados epidemiológicos indicam que as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ativam vias de iniciação e de progressão tumoral. Por outro lado, elevado nível sérico de lipoproteínas de elevada densidade (HDL) é protetor, retardando o crescimento da neoplasia. Tais factos vêm suportar a tese que uma dieta "cardiacamente" saudável que diminua os níveis plasmáticos de colesterol é também apropriada para manter o "bem-estar" prostático.^(40,41)

A nível farmacológico, novos estudos epidemiológicos e pré-clínicos sugerem que a toma de estatinas inibe a progressão do CaP, mas não a iniciação. Quanto ao ezetimibe, foi demonstrado que a sua toma e a consequente redução do colesterol sérico, diminui o crescimento celular e a angiogénese, bem como a produção intratumoral de androgénios.^(40,41)

Apesar de parecer existir grande correlação entre o colesterol plasmático e a progressão do CaP, novos estudos têm de ser desenvolvidos, de modo a evidenciar a

eficácia preventiva e até mesmo terapêutica, da toma de fármacos antilipídicos na neoplasia prostática.^(40,41)

4. Vitaminas e Minerais

As vitaminas são pequenos compostos orgânicos, algumas com capacidade antioxidante, essenciais para o funcionamento, diferenciação e crescimento celular. O organismo humano, ao ser incapaz de sintetizar a quantidade necessária destes elementos, tem de obtê-los através da dieta ou da suplementação. Atualmente, 13 diferentes compostos são classificados como vitaminas, sendo que apenas 6 foram estudados no que concerne à prevenção do CaP: vitaminas A, complexo B, C, D, E e K. Dado que cerca de $\frac{1}{3}$ dos indivíduos adultos fazem algum tipo de suplementação vitamínica ou mineral, é crucial perceber a relação destes compostos com a prevenção das neoplasias. Como ocorre com os macronutrientes, o organismo humano atinge a sua melhor *performance* mediante o aporte adequado de vitaminas e minerais. Assim, tanto a carência como o excesso vitamínico ou mineral podem afetar o risco individual de CaP.⁽⁴⁰⁾

4.1. Vitamina A

A vitamina A, também conhecida como retinol ou caroteno, pode ser encontrada numa vasta gama de alimentos como os queijos, ovos, peixes gordos, vegetais e frutas. É a precursora de muitas moléculas sinalizadoras envolvidas em diversos processos, nomeadamente na visão. Em relação ao CaP, a suplementação com vitamina A tem sido amplamente investigada em dois grandes estudos controlados e randomizados: o *Carotene and Retinol Efficacy Trial* e o *National Institutes of Health-American Association of Retired Persons - Diet and Health study*. Os resultados obtidos em ambas as investigações comprovaram que a suplementação excessiva está associada

ao risco aumentado do desenvolvimento de neoplasia prostática agressiva, mas não com o risco global de CaP.^(40,42)

4.2. Vitaminas do Complexo B

As vitaminas do complexo B estão presentes em múltiplos alimentos, entre eles: porco, salmão, frango, batatas, lentilhas e produtos lácteos. Este complexo vitamínico contém oito elementos essenciais para a correta função metabólica, imune e nervosa. Até hoje, a maioria dos estudos incidiu sobre o impacto do ácido fólico (vitamina B9) no risco e progressão do CaP.⁽⁴⁰⁾ Evidências pré-clínicas sugerem que a depleção desta vitamina pode retardar o crescimento celular. Por outro lado, a suplementação não tem qualquer efeito sobre o crescimento ou progressão tumoral.⁽⁴¹⁾ Esta evidência contraria os dados observacionais e os dados provenientes de um estudo clínico randomizado, que afirma que níveis séricos elevados de ácido fólico aumentam o risco de CaP.⁽⁴⁰⁾

4.3. Vitamina C

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é um antioxidante necessário ao normal funcionamento do sistema imune. Pode ser encontrado em inúmeras frutas e vegetais, tais como: pimentos, brócolos, couves de bruxelas, laranjas, tangerinas e restantes citrinos. Dadas as suas propriedades antioxidantes, alguns estudos sugerem que a suplementação com vitamina C pode prevenir vasto número de neoplasias, incluindo a da próstata. Outros afirmam ainda que o ácido ascórbico atrasa a progressão tumoral, quer *in vitro*, quer *in vivo*, no entanto estudos randomizados não evidenciaram qualquer associação entre esta vitamina e o risco de CaP. De notar que, em elevadas doses, o ácido ascórbico pode atuar como pró-oxidante, reforçando a tese

que mais estudos têm de ser desenvolvidos no sentido de apurar a dose ideal de suplementação com esta vitamina.^(40,41)

4.4. Vitamina D

A maioria da vitamina D circulante resulta da exposição da pele à radiação solar, contudo uma pequena parte pode também ser obtida através da alimentação. É comumente encontrada nos ovos, peixes gordos, manteiga, entre outros produtos lácteos. A forma ativa da vitamina D, 1,25-diidroxivitamina D₃ (calcitriol), é necessária à homeostasia do cálcio e do fósforo, à formação óssea, à diferenciação de algumas células imunes e à inibição de processos pró-tumorais, como a proliferação e angiogénese. Apesar dos benefícios claros desta vitamina, a maioria dos estudos epidemiológicos não demonstraram qualquer relação entre a suplementação e o risco de CaP. Ao considerar apenas tumores agressivos, um estudo revelou que o défice desta vitamina está associado ao aumento do risco de morte por CaP, no entanto outro concluiu exatamente o oposto.⁽⁴⁰⁾ Do mesmo modo, enquanto investigações recentes afirmam que elevados níveis de calcitriol estão associados a uma diminuição do risco individual de CaP, outras reportam que não existe qualquer relação entre os níveis séricos deste composto e o risco tumoral.⁽⁴¹⁾ Assim, o impacto da vitamina D no CaP mantém-se incerto.^(40,42) Na verdade, propõe-se a hipótese da existência de uma relação “tipo *curva U*” entre a vitamina D e o risco de CaP, significando que, quer o défice vitamínico quer a suplementação, poderão estar associados a aumento deste risco.⁽⁴¹⁾

4.5. Vitamina E

Este complexo vitamínico, constituído por oito compostos, é maioritariamente encontrado em óleos vegetais, como os de girassol, milho, soja e de palma, e atua

como antioxidante, de modo similar à vitamina C. Múltiplos estudos pré-clínicos sugerem que a vitamina E diminui o crescimento celular, pela inibição da síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) e por ativar vias pró-apoptóticas. No entanto, as investigações clínicas não suportam estes achados. Dois estudos observacionais de larga escala não demonstraram qualquer associação entre a suplementação com este complexo vitamínico e o risco de CaP.⁽⁴⁰⁾ Por outro lado, um estudo prospetivo randomizado afirma que a suplementação com vitamina E aumenta o risco global de CaP.⁽⁴²⁾ Assim, investigações adicionais são necessárias de modo a esclarecer qual é a relação exata entre a vitamina E e a neoplasia prostática.^(40,41)

4.6. Vitamina K

A vitamina K é essencial para a normal função hemostática, sendo encontrada sobretudo em vegetais de folhas verdes, como espinafres e brócolos. Estudos pré-clínicos demonstraram que, *in vitro*, a combinação das vitaminas C e K tem uma importante ação anti-tumoral, sendo que *in vivo* atua como quimio e radiosensibilizadora. Apesar de terem sido desenvolvidos poucos estudos nesta área, vários investigadores afirmam existir uma relação inversa entre a suplementação com vitamina K e a incidência de CaP.^(40,41)

4.7. Cálcio

O cálcio é um metal terroso alcalino fulcral para o normal funcionamento celular, desempenhando um papel importante no desenvolvimento embrionário, na formação óssea, na condução nervosa e na contração muscular. No que concerne à relação entre o consumo de cálcio e o risco de CaP os resultados são inconclusivos e, muitas vezes, contraditórios. Estudos retrospectivos sugerem que o consumo aumentado de alimentos ricos em cálcio, como os produtos lácteos, grão de bico, sardinha e

brócolos, aumenta o risco individual de CaP. Por outro lado, outras investigações negam a existência de qualquer associação entre estas duas entidades. Tal como acontece com a vitamina D, um estudo sugere uma relação “tipo *curva U*” entre a ingestão de cálcio e o risco de CaP, sendo que quer o défice quer a suplementação com cálcio estão associados a risco aumentado de CaP. No entanto, atualmente, existe ainda pouca evidência pré-clínica que suporte tais hipóteses.^(40,41)

4.8. Selénio

Encontrado na castanha do pará, cogumelo, peixe e ovo, o selénio é um mineral antioxidante com importantes funções biológicas. Estudos *in vitro* demonstraram que o selénio estimula a apoptose e inibe a angiogénese e a proliferação celular, sendo, deste modo, um potencial fator de prevenção do CaP.^(40,41) Todavia, estudos clínicos não revelaram qualquer benefício da suplementação, quer isolada quer em combinação com a vitamina E, não existindo, até ao momento, evidência de uma clara relação entre o consumo de selénio e a prevenção do CaP.⁽⁴²⁾

5. Fitoquímicos

Além de vitaminas e minerais, as plantas contém fitoquímicos com potencial anti-carcinogénico. Tipicamente considerados como compostos não essenciais, os fitoquímicos têm importantes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.^(40,41)

5.1. Curcumina

O fitoquímico curcumina pode ser encontrado, na sua forma natural, no açafrão da Índia (*Curcuma longa Linn*). Este composto, de coloração amarela, é muito utilizado na cultura asiática como aditivo na alimentação, na indústria dos cosméticos e no fabrico de compostos medicinais artesanais. *In vitro* foi demonstrado que atua como anti-inflamatório e induz a apoptose, através do aumento da expressão de genes pró-

apoptóticos. *In vivo*, a curcumina diminui o crescimento do CaP, sensibilizando ainda os tumores à quimioterapia e radioterapia. Conquanto, nenhum estudo epidemiológico ou clínico foi efetuado, sendo ainda incerta a relação entre o consumo de curcumina e a neoplasia prostática.^(40,41)

5.2. Silibinina

A silibinina é um flavonóide polifenólico encontrado nas sementes do cardo (*Silybum marianum*). Tanto *in vitro*, como *in vivo*, foi demonstrado que inibe o crescimento celular do CaP, tendo também potencial preventivo. No entanto, novos estudos têm de ser desenvolvidos de modo a demonstrar o efetivo potencial quimiopreventivo deste composto na neoplasia prostática.⁽⁴¹⁾

5.3. Resveratrol

O resveratrol é um fitoquímico encontrado nas uvas pretas e, em abundância, no vinho tinto. Apesar de vários resultados contraditórios, estudos recentes demonstram que, *in vitro*, este composto inibe o crescimento celular, no entanto, *in vivo*, esta inibição não ocorre em todos os modelos animais analisados. Atualmente, não existem quaisquer estudos clínicos que demostrem a relação entre a terapêutica com o resveratrol e a prevenção do CaP.⁽⁴⁰⁾

6. Vegetais

Os vegetais são uma excelente fonte de vitaminas, minerais e fitoquímicos, sendo, na generalidade, pobres em gorduras e proteínas. No que concerne à prevenção do CaP, os estudos desenvolvidos têm-se focado maioritariamente em dois grandes grupos: o género *Allium L* e a família *Brassicaceae* (vegetais crucíferos).⁽⁴⁰⁾

Os vegetais do género *Allium L.*, como o alho, a cebola, o alho francês e o cebolinho, contêm múltiplos compostos sulfurosos que reforçam o sistema imune, inibem o crescimento celular e induzem a apoptose. Embora os dados sejam ainda escassos, alguns estudos pré-clínicos e epidemiológicos sugerem que o consumo deste tipo de vegetais poderá prevenir o CaP, particularmente a doença localizada.⁽⁴¹⁾ No entanto, nenhum estudo prospetivo foi ainda realizado, de forma a esclarecer o papel dos vegetais do género *Allium L.* na progressão e na incidência da neoplasia prostática.⁽⁴⁰⁾

A família de vegetais *Brassicaceae*, também denominados de vegetais crucíferos, dos quais fazem parte a couve, os brócolos, a couve de bruxelas e a couve-flor, são alimentos ricos em fibra, vitaminas (C, E e B9), minerais e isotiocianatos. Estes últimos são fitoquímicos que inibem o crescimento celular do CaP, em parte por inibir a transcrição dos recetores dos androgénios. De facto, vários estudos epidemiológicos concluíram que existe uma relação inversa entre o consumo destes vegetais e o risco de CaP. Atualmente, tal como acontece com os vegetais do género *Allium L.*, não existem estudos prospetivos que demostrem, de forma clara, a relação entre os vegetais crucíferos e o CaP.^(40,41)

7. Chá verde

A nível mundial, o chá é a segunda bebida mais consumida, logo após a água. O chá verde, por sua vez, contém um grande número de antioxidantes e outros componentes com potenciais efeitos benéficos, incluindo a prevenção do CaP. Tem também atividade anti-mutagénica, antibacteriana e hipocolesterolémica, além das propriedades antioxidantes, anti-tumorais e preventivas já mencionadas.⁽⁴³⁾ Estudos pré-clínicos sugerem que o chá verde inibe o crescimento do CaP, ativa vias apoptóticas, tanto intrínsecas, como extrínsecas, e diminui a inflamação. De facto, as propriedades antioxidantes deste chá são 25 a 100 vezes mais potentes que as das vitaminas C e E. Uma

pequena investigação realizada com 60 homens, que consumiram diariamente 600mg de extrato de chá verde, revelou uma redução da incidência da neoplasia prostática em 90%. Outro pequeno estudo demonstrou que esta suplementação reduz significativamente os valores de PSA séricos, do fator de crescimento hepatocitário e do fator de crescimento do endotélio vascular em homens com CaP.⁽⁴¹⁾ Assim, ambos os estudos clínicos sugerem que o chá verde poderá diminuir a incidência do CaP e reduzir a sua progressão. De notar, porém, que se tratam, como mencionado, de investigações referentes a uma reduzida amostra, pelo que deve haver um cuidado acrescido aquando da interpretação dos resultados obtidos. Novos estudos em larga escala serão necessários de modo a clarificar tais mecanismos.^(41,43)

8. Tomate e derivados

O tomate é um alimento muito popular e vastamente consumido em quase todas as culturas. O consumo anual de tomate, na forma natural ou em derivados, chega a atingir as 130×10^6 toneladas, sendo que, por peso, o tomate é a terceira fruta/vegetal mais cultivada.⁽⁴⁴⁾ Vários estudos foram já realizados com o intuito de clarificar a relação entre este alimento e o CaP, no entanto os resultados foram inconclusivos. O licopeno, encontrado em abundância no tomate, melancia e toranja, é um fitoquímico vermelho vivo da família dos carotenos, com fortes propriedades antioxidantes. *In vitro*, o licopeno interrompe o ciclo celular em várias linhagens de células tumorais prostáticas e diminui a ação do IGF-1. Enquanto que alguns estudos revelaram que o licopeno diminui o crescimento do CaP, outros afirmam que a polpa de tomate, e não especificamente este fitoquímico, inibe significativamente o desenvolvimento da neoplasia. Investigações antigas sugerem que o consumo aumentado de licopeno está associado a uma diminuição do risco de CaP, no entanto tal facto não foi replicado ainda por nenhum estudo recente.^(40,41) Vários estudos clínicos, de pequena dimensão, identificaram uma relação

inversa entre a suplementação com licopeno, os valores séricos de PSA e os sintomas relacionados com a neoplasia prostática. Por outro lado, nenhum estudo randomizado de larga escala esclareceu, ainda, qual o papel do tomate, derivados e especificamente do fitoquímico licopeno na prevenção e terapêutica do CaP.^(40,44)

9. Café

O café contém cafeína e inúmeros outros compostos fenólicos não identificados que atuam como antioxidantes, entre outras funções ainda desconhecidas. Estudos epidemiológicos revelaram a existência de uma relação inversa entre o consumo de café e o risco de CaP, independentemente da dose de cafeína. Devido a não existirem estudos pré-clínicos que comprovem esta relação, os mecanismos pelos quais tal associação ocorre permanecem desconhecidos.^(40,41)

A tabela 7 visa sumariar a informação anteriormente mencionada. É possível concluir que, embora muitos estudos tenham sido desenvolvidos, a maioria dos resultados são inconsistentes e inconclusivos. Tal pode dever-se ao facto de o impacto de um único nutriente ou alimento ser demasiado reduzido para ser detetado. Além disto, diferentes nutrientes estão presentes no mesmo alimento e, por isso, interagem entre si, afetando também assim a sua ação no CaP.⁽⁴¹⁾

Apesar disto, é irrefutável o papel que a dieta tem na manutenção de um estilo de vida saudável e na prevenção de variadíssimas doenças. Na verdade, um estudo com 293 464 homens provou que um padrão dietético de elevada qualidade está associado a um risco de CaP diminuído. Um exemplo deste tipo de dieta é a dieta mediterrânea. Esta é constituída em grande percentagem por vegetais, HC complexos, azeite, carnes magras,

peixes gordos e antioxidantes, sendo regularmente recomendada para a prevenção de doenças cardiovasculares, obesidade, e até mesmo do CaP.⁽⁴¹⁾ Contudo, nem todos os estudos suportam a relação entre a dieta e a neoplasia prostática. De facto, cada padrão dietético poderá acarretar tanto benefícios como malefícios, sendo que mais estudos são necessários de modo a estabelecer uma dieta que reúna, maioritariamente, nutrientes e alimentos benéficos para a prevenção do CaP e exclua os que, potencialmente, teriam um impacto negativo.⁽⁴¹⁾

Dados os resultados atuais, as recomendações dietéticas para a prevenção primária e secundária da neoplasia prostática passam pelo consumo aumentado de frutas e vegetais frescos, abolição dos HC simples, ingestão de cereais não processados e redução das gorduras, em especial as saturadas. Em síntese, deve-se consumir uma quantidade moderada de calorias, de modo a obter e manter um peso corporal saudável e a atingir qualidade de vida de excelência.⁽⁴¹⁾

Tabela 7 - Síntese da relação entre os diferentes nutrientes/alimentos e o risco e progressão do CaP, adaptado de Masko *et al* (2013) e Lin *et al* (2015)^(40,41)

Nutrientes/ Alimentos	Exemplos de fontes do nutriente	Dados Pré-clínicos	Dados Epidemiológicos	Dados Clínicos	Síntese
Hidratos de Carbono	<u>Simple:</u> Fruta; Produtos Lácteos; Açúcar.	Dietas com baixo teor em HC ou com total restrição diminuem o crescimento tumoral em ratos com xenoenxertos.	Escassos estudos e sem claras conclusões.	Dietas com baixo teor de HC são eficazes na perda de peso e provocam alterações genéticas no epitélio prostático.	Potencial benefício. São necessárias mais evidências de ECR.
	<u>Complexos:</u> Cereais integrais; Batata; Leguminosas.				
Proteínas	Carne	NA	RI no que concerne à quantidade de proteínas totais, soja e PL ingeridos.	RI	Consumo de soja e produtos derivados demonstraram potencial benefício, mais ECR são necessários para confirmação.
	Soja	Fitoestrogénios inibem a proliferação celular e induzem diferenciação por bloquearem os recetores de estrogénios - Genisteína impede o destacamento, invasão e metástase das células do CaP.		O seu consumo pode prevenir o cancro; RC quanto ao consumo de soja e benefício em tumores pré- existentes; Suplementação com Genisteína reduz a progressão do CaP.	
	Produtos lácteos	NA		RC, alguns dados sugerem que o seu consumo excessivo aumenta o risco de CaP, mas não tem qualquer efeito na doença agressiva ou letal.	

Gorduras:		Baixo consumo de gorduras diminuem o crescimento tumoral em ratos; Baixos níveis de gorduras diminuem o risco de CaP, o inverso sucede em elevadas concentrações.	RC	Nenhuma associação entre o consumo total de gorduras e o risco de CaP.	Mais ECR são necessários de modo a clarificar se a quantidade e o tipo de ácidos gordos ingeridos têm efeito na prevenção do CaP.
Saturadas	Manteiga; Banha de porco; Carne.	NA	Poderão aumentar o risco de CaP.	Poderá ser associado à recorrência bioquímica mas não ao risco global de CaP.	
ω -6 PUFAs	Óleos vegetais: milho, azeitona e girassol.	Elevadas concentrações aumentam a inflamação e o crescimento celular através da conversão de moléculas pelas oxigenases do citocromo P450.	NA	Elevado consumo poderá conduzir a risco aumentado de cancro, em particular de alto grau.	
ω -3 PUFAs	Óleos de peixes: atum, salmão, truta e arenque; Óleo de sementes de linho.	Elevadas concentrações ativam vias anti-tumorais tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> .	Poderão diminuir o risco de CaP.	Embora NC, estudos sugerem que a suplementação diminui a proliferação tumoral; É desconhecido se tal suplementação previne a doença.	
Colesterol	Carne; Queijo; Gema de ovo.	Concentrações séricas elevadas poderão aumentar: Síntese tumoral de colesterol; Ativação de vias pró-inflamatórias; e Síntese tumoral de esteroides <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> ; Tratamento com estatinas e ezetimibe inibe o crescimento tumoral <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	NA	Estudos sugerem que as estatinas poderão prevenir a progressão tumoral, mas não diminuir a incidência global da doença.	

Vitaminas e Minerais:					
Vitamina A	Queijo; Ovos; Peixes gordos; Vegetais; Frutas.	NA	Elevadas concentrações séricas de β -carotenos estão associadas a aumento do risco de CaP.	Suplementação com β -carotenos aumenta o risco de CaP.	Suplementação não aconselhada.
Vitaminas do complexo B	Porco; Frango; Salmão; Batata; lentilhas; PL.	<i>In vivo</i> , a depleção de ácido fólico (Vitamina B9) diminui o crescimento tumoral; Suplementação não tem efeito no crescimento do CaP mas aumenta diretamente a metilação do ADN.	Elevada concentração sérica de ácido fólico está associada a elevado risco de CaP ou baixos níveis de PSA.	Embora NC, a suplementação, especificamente com ácido fólico oxidado, poderá aumentar o risco individual para CaP.	O ácido fólico poderá desempenhar uma dupla função na carcinogénese prostática; São necessários novos ECR.
Vitamina C	Pimentos; Brócolos; Couve de Bruxelas; Frutos cítricos;	Diminui o crescimento tumoral, tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> , dado atuar como antioxidante.	NA	Embora NC, a suplementação não demonstrou ter qualquer efeito sobre o risco individual de CaP.	Poderá atuar tanto como pró- como antioxidante. Novos estudos são necessários para clarificar tal situação.
Vitamina D	Ovos; Manteiga; Peixes gordos; PL gordos	Concentrações elevadas inibem a proliferação e a angiogénese tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> .	RC e RI, níveis séricos associados tanto com um risco aumentado como diminuído de CaP.	A suplementação não teve qualquer impacto quer no risco de CaP quer nos níveis séricos de PSA.	Uma relação tipo <i>curva "U"</i> poderá existir entre os níveis séricos de vitamina D e o CaP.

Vitamina E	Milho; Soja; Óleos de girassol e de palma;	Poderá inibir a síntese de ADN e ativar as vias pró-apoptóticas tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> .	Nenhuma associação entre a suplementação e o risco de CaP.	Suplementação com 400 UI não teve qualquer efeito ou aumentou o risco de CaP, no entanto 75 UI diminuiu tal risco;	Fraca evidência de benefício; São necessários mais ECR.
Vitamina K	Espinafres; Couve de folhas; Brócolos.	<i>In vitro</i> , diminui drasticamente o crescimento tumoral, em parte por atuar como um quelante do cálcio; <i>In vivo</i> , a suplementação torna os tumores radio e quimiossensíveis.	Relação inversa entre a concentração de vitamina K e a incidência de CaP.	NA	Evidências insuficientes. RI. Mais estudos são necessários.
Cálcio	PL; Brócolos; Grão de bico; Aveia; Linhaça; Sardinha; Espinafres.	NA	RC e RI, o seu consumo está associado tanto a um risco aumentado como diminuído de CaP.	Poderá existir uma relação em “U” entre a ingestão de cálcio e o risco individual para CaP.	Novos estudos são fulcrais para clarificar se existe alguma relação entre o consumo de cálcio e o CaP.
Selénio	Castanhas do Pará; cogumelos; Peixe; Ovos.	<i>In vitro</i> , estudos sugerem que concentrações elevadas inibem a angiogénese e a proliferação celular ao ativar vias apoptóticas.	Nível aumentado de selénio associado com redução do risco de CaP avançado.	Suplementação isolada ou em combinação com vitamina E não demonstraram qualquer correlação com a incidência de CaP.	RC, são necessários novos estudos.
Fitoquímicos:					
Curcumina	Açafrão da Índia	<i>In vitro</i> , inibe vias pró-inflamatórias, induz apoptose; <i>In vivo</i> ,	NA	NA	Potencial redutor do crescimento do CaP; Novos estudos em humanos são necessários.

Silibinina	<i>Silybum marianum</i> (cardo)	Inibe o crescimento do CaP	NA	NA	Potencial agente quimiopreventivo, aguarda investigações mais aprofundadas.
Resveratrol	Fruta, em particular uvas pretas; Vinho tinto.	RC, em alguns estudos inibe o crescimento do CaP.	NA	NA	Benefício potencial, aguarda investigações futuras.
Vegetais	Brócolos; Couve; Couve-flor; Alho; Cebola; Alho-francês; Cebolinho.	Vegetais da família <i>Brassicaceae</i> que contêm isotiocianatos inibem o crescimento celular através do bloqueio de recetores de transcrição de androgénios <i>in vitro</i> ; Químicos sulfurosos dos vegetais do género <i>Allium L.</i> reforçam a resposta imune, inibem o crescimento tumoral e induzem a apoptose <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	NA	O aumento do consumo de vegetais da família <i>Brassicaceae</i> e do género <i>Allium L.</i> está associado a um risco diminuído de CaP;	Forte evidência, mais ECR necessários.
Chá verde		Inibe o crescimento do CaP; Potencia a apoptose; Diminui a inflamação.	NA	Suplementos de chá verde reduzem a incidência de CaP.	Alguma evidência de benefício, mais estudos necessários.
Tomate e derivados		Licopeno diminui o crescimento e a progressão do CaP.	Elevada ingestão ou níveis séricos de licopeno associados a risco diminuído de CaP.	Suplementação com licopeno diminuiu os níveis séricos de PSA e os sintomas decorrentes do CaP.	Forte evidência, necessita de um grande ECR para confirmação.

Abordagem dos Cuidados de Saúde Primários no Diagnóstico Precoce do Carcinoma Prostático

Café	NA	Relação inversa entre o consumo de café e o risco individual de CaP em alguns estudos	NA	Potencial benefício, mais estudos são necessários.
Dieta	NA	Padrão dietético de elevada qualidade associado a baixo risco de CaP; dM pode prevenir o CaP; DO associada com elevado risco de CaP; DA associada a baixo risco individual.	NA	Resultados promissores. ECR necessários.

Nota: RC- Resultados Contraditórios; RI- Resultados Inconclusivos; HC- Hidratos de Carbono; NA- Não Aplicável; CaP- Adenocarcinoma da Próstata; PL- Produtos Lácteos; ECR- Estudos Controlados e Randomizados; NC- Não Consensual; ω -6 PUFAs- Ácidos Gordos Polinsaturados ω -6; ω -3 PUFAs- Ácidos Gordos Polinsaturados ω -3; ADN- Ácido Desoxirribonucleico; PSA- *prostate specific antigen*; DO- Dieta Ocidental; dM- Dieta Mediterrânea; DA- Dieta Asiática

Exercício Físico

Tal como acontece com a dieta, o exercício físico é essencial para o bem-estar físico e mental e para a manutenção de boa qualidade de vida. Como é do conhecimento geral, a inatividade física tem graves implicações. Além de ser um dos fatores que mais contribui para a obesidade, o sedentarismo poderá levar à perda de tecido muscular e de elasticidade que, por sua vez, tornam atividades básicas diárias difíceis de concretizar. De facto, existe evidência de a atividade física diária após o diagnóstico de CaP estar associada a um aumento da sobrevivência. Os mecanismos exatos pelos quais o exercício físico influencia a ocorrência/recorrência de cancro são ainda desconhecidos. No entanto, estudos recentes sugerem que tal facto se deve ao impacto benéfico que a atividade física tem no tecido adiposo, no sistema metabólico, na regulação hormonal, nos fatores de crescimento, na inflamação crónica e nos processos imunológicos.⁽³⁹⁾

Três estudos prospetivos de larga escala, desenvolvidos nos EUA e na Europa, demonstraram que a atividade física atua como fator protetor contra o risco e agressividade da neoplasia prostática. De facto, a prática de exercício vigoroso após o diagnóstico está associada à redução da mortalidade por CaP, reforçando o benefício que o exercício regular tem nos doentes recentemente diagnosticados. Conquanto, nem todos os estudos demonstraram que a atividade física tem um impacto benéfico direto no CaP. Todavia, uma vez que a principal causa de morte nos doentes com neoplasia prostática são as doenças cardiovasculares, os benefícios cardiovasculares que advêm da atividade física são suficientes para recomendar a sua prática regular.⁽⁴⁵⁾

Além da idade, da raça e da história familiar, poucos são os fatores de risco estabelecidos para a neoplasia prostática. A associação epidemiológica entre obesidade e agressividade do CaP é particularmente relevante, devido à natureza insidiosa de ambas as doenças e

ao vasto número de homens afetados. A obesidade tem graves implicações a nível celular, estimula a propagação e o crescimento tumoral, inibe a apoptose e ativa vias pró-inflamatórias e angiogénicas. Assim, esta evidência reforça a importância de considerar o peso corporal como fator de risco para CaP, tendo-o em consideração aquando da prevenção, rastreio, tratamento e monitorização da neoplasia da próstata.⁽⁴⁵⁾

Tal como já mencionado anteriormente, de modo a reverter a epidemia da obesidade e prevenir a ocorrência de diversas patologias, incluindo o CaP, várias são as recomendações feitas por entidades Europeias e Americanas (Tabela 6), sendo que todas salientam a importância de uma dieta regrada e equilibrada e da prática de exercício físico regular na manutenção de uma vida saudável e na prevenção do CaP.⁽³⁹⁾

Conclusão

Tal como é possível constatar ao longo de todo o trabalho, a neoplasia prostática é, cada vez mais, uma realidade presente no quotidiano dos homens e das suas famílias. A tendência para o crescente aumento do número de novos casos, torna-a uma importante problemática de Saúde Pública. A nível europeu, o CaP representa 12% de todos os cancros, sendo que 2 em cada 1000 homens são ou serão afetados por esta patologia. Em Portugal, só em 2012 faleceram cerca de 2000 indivíduos devido a esta neoplasia. A previsão para 2035 não é animadora, com mais 852 mortes que as registadas em 2012. O CaP surge principalmente em homens de idade superior a 65 anos, sendo que os descendentes de populações africanas têm maior risco de o desenvolver do que os descendentes caucasianos ou asiáticos. A idade avançada, a raça e a história familiar são os únicos três fatores de risco comprovados e estabelecidos para o tumor prostático.

Foi possível denotar a importância de uma história clínica cuidada e de um exame físico minucioso no diagnóstico precoce do CaP. É salientado também o papel fulcral desempenhado pelo toque retal, sendo este um passo imprescindível do exame objetivo, cujas alterações detetadas permitem o diagnóstico e reencaminhamento atempado do doente. Conclui-se que, nos dias de hoje, o marcador mais utilizado é o PSA que, apesar do seu relevo, não é um marcador ideal, visto ser um excelente marcador de órgão, mas não de patologia específica. Além disto, o PSA não permite diferenciar os tumores agressivos dos indolentes, levando muitas vezes ao sobrediagnóstico e sobretratamento. Assim, dado o elevado número de falsos positivos e a baixa especificidade deste teste, é indispensável que a sua interpretação seja analisada conjuntamente com a clínica, exame físico e outros meios complementares de diagnóstico. No que respeita à ecografia transrectal, dada a sua baixa sensibilidade e especificidade, não é, atualmente, utilizada como

ferramenta de rastreio ou diagnóstico. Contudo, permanece como meio auxiliar indispensável para a realização da biópsia prostática. Na verdade, o diagnóstico definitivo do CaP é efetuado histologicamente, sendo a biópsia prostática guiada por ecografia trans-rectal essencial. Para além disto, a biópsia permite ainda avaliar o potencial de agressividade biológica do tumor, documentar por vezes a extensão extra-capsular deste e delimitar de forma relativa o volume da neoplasia. Tornou-se também claro que o diagnóstico obriga à realização de exames incómodos para o doente e, por vezes, não isentos de complicações. A biópsia prostática é um deles, acarretando riscos como prostatite, hematúria, hematoespermia e rectorragias, entre outros. Deste modo, cada caso deverá ser cuidadosamente estudado, ponderando os benefícios e as complicações da realização deste exame. Quanto aos métodos de imagem, para além da ecografia já mencionada, concluiu-se que a RMN-mp tem uma elevada sensibilidade na deteção da neoplasia prostática de elevado grau, sobretudo quando a localização é anterior e de difícil acesso para biópsia prostática. O presente estudo demonstrou ainda que inúmeras investigações estão a ser desenvolvidas no sentido de encontrar um novo marcador para o CaP, mais sensível e específico que o PSA e que, utopicamente, evite a realização de exames complementares invasivos.

Ainda é controverso o real efeito, a longo prazo, dos programas de rastreio, diagnóstico precoce e tratamento sobre a mortalidade específica causada por esta neoplasia. De facto, da análise de dois grandes estudos, o PLCO e o ERSPC, conclui-se que o rastreio alargado a toda a população não tem um impacto significativo sobre a mortalidade por CaP, não justificando assim a sua implementação em larga escala. Atualmente, a EAU recomenda o diagnóstico precoce, com doseamento de PSA e toque rectal, apenas a homens devidamente informados, com bom estado físico, com uma expectativa de vida superior a 10-15 anos e pertencentes a um dos grupos de risco bem definidos.

No que concerne ao sobretratamento é demonstrado, ao longo do trabalho, que surge inevitavelmente associado ao sobrediagnóstico, com pesadas consequências para o homem e para a sua família, tornando-o numa das principais problemáticas dos métodos de rastreio atuais. A aplicação errónea deste rastreio leva à adoção de medidas terapêuticas que acarretam mais efeitos adversos do que benéficos. Efetivamente, os efeitos adversos somáticos e psicossociais que tais meios de diagnóstico desnecessários e consequentes tratamentos desencadeiam no doente e na respetiva família afetam drasticamente o bem-estar físico e psicológico do indivíduo e a estabilidade de todo o agregado. Estas adversidades levam à difícil adaptação do homem à sua nova realidade e à necessidade de reformulação das relações e dos papéis familiares. Conclui-se assim que os cuidados de saúde primários são fulcrais para estas famílias, auxiliando na adaptação e reajustamento de cada um dos elementos. O médico especializado em medicina geral e familiar deve estar preparado para as particularidades deste tipo de doentes e das suas famílias, adaptando a sua intervenção às necessidades dos mesmos. Só assim será possível uma correta avaliação, abordagem e acompanhamento, sempre com o fim último de manter a autonomia, o bem-estar físico e mental dos homens e a estabilidade das relações familiares. Neste âmbito, foi possível concluir que o médico de família e os restantes profissionais de saúde devem acompanhar o doente e a sua família no sentido de identificar os principais obstáculos e problemas, atuando precocemente e possibilitando a manutenção da estabilidade emocional, física e social de cada elemento.

Apesar de ser muitas vezes subvalorizada, foi possível concluir que a prevenção primária desempenha uma função pilar na diminuição da incidência de inúmeras neoplasias, sendo os cuidados de saúde primários os mais aptos a concretizar tais medidas preventivas e a fazer com que tenham o impacto pretendido em cada indivíduo. A relação entre dieta, exercício físico e CaP é uma enorme área em investigação, com inúmeras publicações e

estudos *in vitro* e *in vivo*. Porém, a maioria dos resultados são ainda inconclusivos, contraditórios e de fraca evidência científica. Mais estudos em larga escala serão necessários no sentido de apurar a relação exata entre os alimentos, nutrientes, atividade física e a prevenção do CaP. É, todavia, irrefutável o papel que a dieta e a atividade física regular têm na manutenção de um estilo de vida saudável e na preservação da qualidade de vida de todos os indivíduos. De facto, está comprovado que um padrão dietético de elevada qualidade contribui para a diminuição da incidência da neoplasia prostática. Contudo, cada estilo de vida poderá acarretar tanto benefícios como malefícios, sendo que mais estudos são necessários de modo a estabelecer um estilo de vida que reúna, maioritariamente, práticas, nutrientes e alimentos benéficos para a prevenção do CaP e exclua os que, potencialmente, seriam prejudiciais. Em suma, pelos dados atuais, é possível concluir que as recomendações dietéticas para a prevenção primária da neoplasia prostática passam pela ingestão de várias porções de frutas e vegetais, restrição dos HC simples, consumo de cereais integrais, diminuição das gorduras saturadas e prática regular de exercício físico moderado a vigoroso.

O presente trabalho visou realçar o papel preponderante, vasto e essencial que os cuidados de saúde primários têm no diagnóstico precoce do CaP, permitindo uma abordagem eficaz, adequada, personalizada e precoce desta patologia. De facto, a aposta na prevenção, rastreio adequado e reencaminhamento atempado são a chave para a diminuição da incidência, prevalência e mortalidade da neoplasia prostática. Assim, as unidades de saúde familiar / cuidados personalizados / centros de saúde e todos os profissionais que as integram são um pilar próximo das comunidades, que trabalham em rede e em mútua cooperação com a sociedade e as unidades hospitalares, de modo a proporcionar longevidade e sobretudo qualidade de vida de excelência a todas as famílias.

Bibliografia

1. Nunes P, Pimentel FL, Pina F, Rolo F. Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal – ReNaCaP. *Acta Urológica* [Internet]. 2010;(3):39–45. Available from: <http://www.apurologia.pt/acta/3-2010/renacap.pdf>
2. Organização Mundial de Saúde, Nações Unidas. Portugal: WHO statistical profile - Country statistics and global health estimates. 2015;3. Available from: http://www.who.int/gho/countries/prt/country_profiles/en/
3. WHO. GLOBOCAN 2012 - IARC [Internet]. 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. Reis JP, Ferraz J, Varela J, Romão A. Diagnóstico Precoce do Carcinoma da Próstata. *Acta Urológica* [Internet]. 2006;23(2):77–83. Available from: www.apurologia.pt
5. Silva C. Cancro da Próstata: Afinal qual o valor do rastreio? *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2011;27:398–400.
6. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh Urology*. 10th Editi. PhD Proposal. Elsevier Saunders; 2015. 33-70; 2533-2971 p.
7. Muruve NA. Prostate Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy. *Medscape* [Internet]. 2013;1–3. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1923122-overview#a1>
8. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Editi. PhD Proposal. McGraw-Hill Education; 2015. 579-587 p.
9. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th Editio. Elsevier Health Sciences; 2010.
10. Dias J. *Urologia Fundamental na Prática Clínica*. LIDEL; 2011.
11. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014;64(1):9–29. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21208/full>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>
12. World Health Organization. Portugal - Cancer Country Profiles. 2014;2.
13. Salinas CA, Tsodikov A, Howard M, Cooney K. Prostate Cancer in Young Men: An Important Clinical Entity. *Nat Rev Urol*. 2014;11(6):317–23.
14. Heidenreich A, Abrahamsson P-A, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, *et al*. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol* [Internet]. European Association of Urology; 2013;64(3):347–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856038>
15. Rebbeck TR, Haas GP. Temporal trends and racial disparities in global prostate cancer prevalence. *Can J Urol*. 2014;21(5):7496–506.
16. Graham-Steed T, Uchio E, Wells CK, Aslan M, Ko J, Concato J. “Race” and prostate cancer mortality in equal-access healthcare systems. *Am J Med*. 2014;126(12):1084–8.

17. Grilo MCA, Oliveira MAPM, Rosa AFM, Sousa NMA. Papel do antigénio específico da próstata no rastreio do carcinoma da próstata. *Acta Urológica* [Internet]. 2004;21(2):27–33. Available from: [https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/bitstream/10316/14385/1/Papel do antigénio específico da próstata.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/bitstream/10316/14385/1/Papel%20do%20antigenio%20especifico%20da%20prostata.pdf)
18. Simmons MN, Berglund RK, Jones JS. A practical guide to prostate cancer diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(5):321–31.
19. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, *et al*. Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol Guidel* [Internet]. 2015;1–51. Available from: www.uroweb.org/gls/pockets/english/07_Prostate_Cancer.pdf
20. Alves PB, Tavares AP. Rastreio individual do carcinoma da próstata em medicina familiar. *Acta Urológica* [Internet]. 2003;35–40. Available from: www.apurologia.pt
21. Katz A. Early Localized Prostate Cancer. *Am J Nurs* [Internet]. 2015;115(3):34–44. Available from: ajnonline.com
22. Sartori D a, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2014;26(3):259–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4110681&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Etzioni RD, Thompson IM. What do the screening trials really tell us and where do we go from here? *Urol Clin North Am*. 2014;41(2):223–8.
24. Andriole G, Crawford E. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;360(13):1310–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0810696>
25. Nna E. The end of the road for prostate specific antigen testing? *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2013;16(4):407–17. Available from: <http://www.njcponline.com/article.asp?issn=1119-3077;year=2013;volume=16;issue=4;spage=407;epage=417;aulast=Nna>
26. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):831–8.
27. Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World J Urol*. 2007;25(1):3–9.
28. Stanford J, Feng Z, Hamilton A, Gilliland F, Al E. Urinary and Sexual Function After Radical Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer - The Prostate Cancer Outcomes Study. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2000;283(3). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192307>
29. Hahn S, Kroenke K, Spitzer R, Al E. The difficult patient: prevalence, psychopathology, and functional impairment. *J Gen Intern Med*. 1996;11(1):1–8.
30. Katon W, Von Korff M, Lin E, Al E. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA*. 1995;273(13):1026–31.
31. Katon W. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical

- illness. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):7–23.
32. Ciechanowski P, Walker E, Katon W, Russo J. Attachment theory: a model for health care utilization and somatization. *Psychosom Med*. 2002;64(4):660–7.
 33. Katon W. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):216–26.
 34. Wells K, Stewart A, Hays R, Al E. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1989;262(7):914–9.
 35. Badr H, Krebs P. A Systematic Review and Meta-Analysis of Psychosocial Interventions for Couples Coping with Cancer. *Psychooncology*. 2013;22(8):1688–704.
 36. Caniço H, Bairrada P, Rodríguez E, Carvalho A. *Novos tipos de família: plano de cuidados*. Impresa da Universidade de Coimbra; 2010. 29-31 p.
 37. Caniço H. *Os Novos Tipos De Família e Novo Método De Avaliação em Saúde da Pessoa - Apgar Saudável* [Internet]. Universidade de Coimbra; 2014. Available from: <http://hdl.handle.net/10316/25995>
 38. WHO. *Relatório Mundial de Saúde 2008 - Cuidados de saúde primários - Agora mais que nunca* [Internet]. World Health Organization. 2008. 24 p. Available from: http://www.who.int/whr/2008/08_chap3_pr.pdf
 39. Davies N, Batehup L, Thomas R. The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;105(10):52–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.423>
 40. Masko E, Allott E, Freedland S. The Relationship Between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better? *Eur Urol*. 2013;63(5):810–20.
 41. Lin P-H, Aronson W, Freedland SJ. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. *BMC Med*. 2015;13:3.
 42. Nicastro HL, Dunn BK. Selenium and prostate cancer prevention: Insights from the Selenium and Vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *Nutrients*. 2013;5(4):1122–48.
 43. Connors S, Chornokur G, Kumar N. New Insights Into the Mechanisms of Green Tea Catechins in the Chemoprevention of Prostate Cancer. *Nutr Cancer*. 2012;64(1):4–22.
 44. Tan H-L, Thomas-Ahner J, Grainger E, Al E. Tomato-based food products for prostate cancer prevention: what have we learned? *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(3).
 45. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013;63(5):800–9.
 46. *The New Prostate Cancer Infolink* [Internet]. 2008. Available from: <http://prostatecancerinfolink.net/treatment/staging-grading/gleason-grading/>
 47. Chinn D. *High Intensity Focused Ultrasound*. Arcadia, CA;